

Joana Carrapiço Gonçalves

Nanotecnologia Aplicada à Pele

Orientadora: Professora Doutora Catarina Pinto Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

NOTAS DO JÚRI

“Num olhar olhando um nada
Há um tudo de emoções,
Umas tantas complicações,
Talvez uma humilhação implicada.

Importa na verdade decifrar o gesto,
Perceber a intenção,
Saber que não é invenção,
Usar o gosto.

A entrega na simplicidade,
A perda da humildade,
O ganho da dignidade,
É o abraçar o mundo na sua integridade.”

Joana Carrapiço Gonçalves

Joana Carrapiço Gonçalves

Nanotecnologia Aplicada à Pele

Dissertação apresentada para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas, conferido pela Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias.

Orientadora: Professora Doutora Catarina Pinto Reis

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2014

Dedicatória

Dedico este trabalho, que mais que uma dissertação representa a conquista de um objetivo, à minha filha Leonor, pois foi certamente ela a mais prejudicada pela minha ausência.

A ti, Leonor dedico a minha vida e experiência. Também por ti me propus a este projecto e contornar os obstáculos a que fui sujeita.

Indirectamente e na tua inocência, conseguiste apoiar-me incondicional e incessantemente.

Agradecimentos

Obrigado Pai, Mãe por me proporcionarem a realização do Sonho, por não me limitarem a evoluir no conhecimento e me exporem ao mundo.

Agradeço também ao Nuno, pelos dias, noites, horas de desespero, em que a sua paciência prevaleceu.

Aos amigos, colegas e conhecidos, o meu obrigado por de alguma forma acreditarem que seria possível, induzirem em mim a confiança em alcançar.

Obrigado à minha irmã por instaurar a lei em momentos que o exigiam.

O meu profundo agradecimento à Professora Catarina Reis, não apenas pela disponibilidade, mas também por incutir o interesse pela Nanotecnologia. Agradeço também pela exigência que me permitiu desenvolver competências.

Tenho também a agradecer à Doutora Luísa Pereira, por colocar à disposição os meios de pesquisa de que disponha.

À Doutora Maria Parreiras, o meu obrigado pela disponibilidade em facultar meios para aquisição de informação.

Resumo

A nanotecnologia foi introduzida nas áreas farmacêutica e cosmética, com o propósito de possibilitar o desenvolvimento de sistemas de veiculação de substâncias e para a optimização das formulações já existentes.

As preparações de aplicação tópica têm elevada importância nas perspectivas terapêutica e cosmética, uma vez que a pele apresenta uma área de aplicação extensa e acessível, os efeitos sistémicos das substâncias a administrar por via tópica encontram-se geralmente reduzidos, exercendo na maioria das vezes um efeito local. Mais, a esta via estão normalmente associadas menos reacções adversas.

Todavia, a pele é um órgão, dotado de um efeito barreira notável, que pode comprometer a administração de moléculas farmacológica/cosmetologicamente activas no alvo. Assim, é evidente a necessidade de conhecer a constituição da pele, pois a permeabilidade cutânea de substâncias é um desafio que só pode ser conseguido através da preparação de formulações capazes de ultrapassar essa mesma barreira.

O trabalho exposto aborda sucintamente a nanocosmética, pois esta tem revelado elevados impactos económico, social e científico. A inexistência de informação sobre quais os produtos actualmente comercializados, cuja produção tenha por base a nanotecnologia, suscitaram o interesse em desenvolver uma revisão sobre esses mesmos produtos, assim como esclarecer alguns aspectos relacionados com as características da pele, que justificam o investimento e estudo exaustivo deste tipo de preparações.

Palavras-chave: nanotecnologia, pele, cosméticos, permeação cutânea, veiculação de fármacos.

Abstract

Nanotechnology has been introduced in the pharmaceutical and cosmetic fields, in order to allow the development of drug delivery systems and the optimization of pre-existing formulations.

The topical preparations have great importance in cosmetic and therapeutic prospects because the skin has a large area and easily accessible. Moreover, the presence of systemic effects of the pharmacological / cosmetologically active molecules topically administered are usually reduced and most of them exert a local effect. Furthermore, this route is usually associated with less number of adverse reactions.

However, the skin is an organ with a remarkable barrier effect, which can compromise the administration of pharmacological / cosmetologically active molecules on target tissue. Thus, it is required to understand the structure of the skin since the skin permeability of substances is a challenge that can only be achieved through the preparation of formulations capable of overcoming this barrier.

This work briefly describes the nanocosmetic mainly due the fact that this field has high economic, social and scientific impacts. The lack of information about the currently marketed products, whose production has been based on nanotechnology, has prompted a significant interest in developing a review of those products, as well as clarify some aspects related to the characteristics of the skin, to justify the investment and comprehensive study of such preparations.

Keywords: nanotechnology, skin, cosmetics, skin permeation, drug carrying.

Abreviaturas

AH	Ácido hialurónico
CNT	Nanotubos de carbono
EC	Estrato córneo
EHL	Equilíbrio Hidrófilo-lipófilo
INCI	<i>International Nomenclature of Cosmetic Ingredient</i>
NLC	Vectores lipídicos nanoestruturados
nm	Nanómetro
NP	Nanopartículas
PA	Princípio activo
PCL	Poli-(ε-caprolactona)
PGA	Ácido poli(glutâmico)
PLA	Ácido poliláctico
PTA	Perda transepidérmica de água
SLN	Nanopartículas Sólidas Lipídicas
TiO₂	Dióxido de titânio
UV	Radiação Ultravioleta
UVA	Radiação ultravioleta do tipo A
UVB	Radiação ultra-violeta do tipo B
UVC	Radiação ultra-violeta do tipo C
ZnO	Óxido de zinco

Dedicatória.....	ii
Agradecimentos.....	iii
Resumo	iv
<i>Abstract</i>	v
Abreviaturas.....	vi
INTRODUÇÃO.....	11

I. Pele	
1. Aspectos gerais	14
1.1. Anatomofisiologia da pele	14
1.2. Permeação cutânea: principais dificuldades	17
1.3. Estratégias que visam aumentar a permeação cutânea	20
II. Nanotecnologia aplicada à pele	
2. Introdução	25
2.1. Contexto histórico	25
2.2. Nanotecnologia e Nanomedicina	25
2.3. Métodos de produção de nanopartículas	26
2.4. Sistemas de veiculação de nanopartículas	27
2.4.1. Nanopartículas poliméricas	27
2.4.1.1. Dendrímeros	28
2.4.2. Nanopartículas lipídicas	29
2.4.2.1. Lipossomas	29
2.4.2.2. Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) e vectores sólidos nanoestruturados (NLC)	30
2.4.3. Nanopartículas metálicas	32
2.4.4. Nanoemulsões	32

2.4.5. Fullerenos e nanotubos de carbono	33
2.5. Vantagens dos sistemas nanoparticulados	34
2.6. Desvantagens dos sistemas nanoparticulados	36
 III. Aplicações da Nanotecnologia aos produtos cosméticos	
3.1. Nanocosméticos	38
3.2. Legislação aplicada aos cosméticos e nanocosméticos	38
3.3. Nanocosméticos comercializados	39
3.4. Substância farmacológica e cosmetologicamente activas	43
3.4.1. Coenzima Q10	43
3.4.2. Ácido hialurónico	44
3.4.3. Dióxido de titânio (TiO ₂) e óxido de zinco (ZnO)	45
 IV. Discussão	48
4.1. Impacto ambiental	48
4.2. Impacto ético	49
4.3. Impacto económico	51
Conclusão	52
Referências bibliográficas	53
Glossário	64
Anexo I	66

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1.	
Substâncias veiculadas pelos diversos sistemas nanoparticulados e respectivas vantagens.	34
Tabela 2.	
Formulações cosméticas comercializadas em sistemas lipossomais	41
Tabela 3.	
Produtos comercializados cuja produção é baseada na nanotecnologia	42

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática da pele	14
Figura 2. Vias de permeação de substâncias através da pele.	18
Figura 3. Esquema representativo dos factores que influenciam a permeação cutânea de substâncias através da barreira da pele e estratégias implementadas para aumentar permeação.	23
Figura 4. Métodos de produção de nanopartículas: <i>Top-Down</i> e <i>Bottom-up</i> , respectivamente.	26
Figura 5. Nanopartícula polimérica. a) Nanoesfera; b) Nanocápsula.	28
Figura 6. Dendrímero. a) Fármaco encapsulado; b) Fármaco adsorvido à superfície.	28
Figura 7. Lipossoma.	29
Figura 8. Nanopartícula lipídica sólida (SLN).	31
Figura 9. Ranking das empresas de cosméticos, detentoras de patentes de produtos nanotecnológicos.	40
Figura 10. a) Penetração da radiação UV no EC; b) EC coberto por substância protectora, como por exemplo, o ZnO, onde parte da radiação é reflectida e uma outra parte absorvida; c) EC coberto por substância protectora, como ZnO, em partículas de tamanho nanométrico que permite a reflexão da maior parte da radiação que incide, diminuindo a quantidade de radiação absorvida.	46

INTRODUÇÃO

Ao longo do tempo, as necessidades das populações modificaram-se e evoluíram de acordo com as diferentes épocas da História. O desenvolvimento científico permitiu atingir conhecimento tal, que actualmente já é possível manipular átomos e moléculas. Através de estudos exaustivos na área da ciência e tecnologia, surgiu recentemente a Nanotecnologia, uma área transdisciplinar, apesar de muito já se conhecer, devido a sua elevada complexidade¹.

A Nanotecnologia é uma área científica com as mais diversificadas aplicações, onde se tem observado um desenvolvimento exponencial em todas elas. Estudos relativamente recentes têm recaído sobre a descoberta e desenvolvimento de nanomateriais, cujas suas aplicações nas mais variadas e distintas áreas, têm vindo a permitir um desenvolvimento generalizado a todos os níveis. A título de exemplo, os nanomateriais são utilizados na produção de produtos vulgares como bicicletas, bolas de ténis e raquetes de badminton^{2,3}, assim como na indústria farmacêutica na formulação de produtos cosméticos tais como o óxido de zinco e dióxido de titânio aplicados aos protectores solares contra radiações UV³⁻⁵.

Por este motivo, a Nanotecnologia nomeia-se de ciência multidisciplinar, pois a sua intervenção atinge a tecnologia por si só e a ciência, mas sobretudo onde ambas se encontram. O inverso também se verifica, visto que todas as ciências contribuem para o desenvolvimento da Nanotecnologia.

Observa-se um elevado investimento por parte dos países desenvolvidos em estabelecer melhores e maiores conhecimentos nanotecnológicos, pois é facto que apesar de invisíveis, estas partículas permitem aumentar em muito, a qualidade de vida das populações, em todos os aspectos.

Devido ao seu tamanho, as estruturas nanométricas assemelham-se às entidades biológicas, interagem facilmente com estas, tanto a nível intracelular como extracelular.

Na medicina pode frisar-se o progresso nas técnicas de diagnóstico, onde é possível a avaliação precoce de patologias. Também aqui já é possível o diagnóstico com amostras biológicas em quantidades reduzidas. Pretende-se detectar precocemente a doença com consequente prognóstico favorável⁶.

Decorrem igualmente estudos no âmbito da robótica, no sentido de se conseguir obter objectos biocompatíveis, que permitam a visualização em tempo real do órgão e estruturas biológicas, com a finalidade de diagnóstico e monitorização de anomalias fisiopatológicas. Não menos importante, são as técnicas de tratamento, que oferecem maior qualidade de vida, em doenças crónicas e probabilidade de cura para doenças agudas. Os implantes e próteses constituem uma outra vertente de aspecto promissor para o desenvolvimento de tecidos e órgão artificiais, com maior capacidade de compatibilidade biológica, para que não sejam rejeitados pelo sistema imunitário⁷.

A aplicação da Nanotecnologia a nível da indústria farmacêutica denota-se de elevada importância e destaque, por permitir obter terapias farmacológicas de características únicas, nomeadamente, de eficácia e segurança, antes não conseguidas pelos métodos convencionais.

Esta técnica aplicada à veiculação de fármacos apresenta um número de vantagens muito superior as desvantagens, até agora constatadas. Este facto justifica o elevado investimento da indústria farmacêutica no desenvolvimento de estudos na referida área, influenciando positivamente o futuro na medicina. Assim, num curto espaço temporal, tem-se verificado que o conhecimento e as perspectivas de melhorar terapias farmacológicas existentes e o surgimento de novos medicamentos estão em franco desenvolvimento.

Antes de mais, a veiculação de fármacos através da Nanotecnologia permite vectorizá-los ao alvo pretendido, ou seja, encaminhar os fármacos às células, onde estes desempenham o seu efeito terapêutico. Com isto, conseguem-se diminuir os efeitos adversos, que surgem da interacção das substâncias activas com estruturas saudáveis, o efeito exercido pelas substâncias é máximo, mantendo-se as concentrações na janela terapêutica e possibilita a administração de substâncias que não podem ser administradas pelas vias existentes⁶.

Existe, no entanto, muito para descobrir, sendo que os conhecimentos já obtidos são apenas uma diminuta parte, relativamente ao que a Nanotecnologia tem para nos oferecer⁸.

Pele

Capítulo I

1. Aspectos gerais

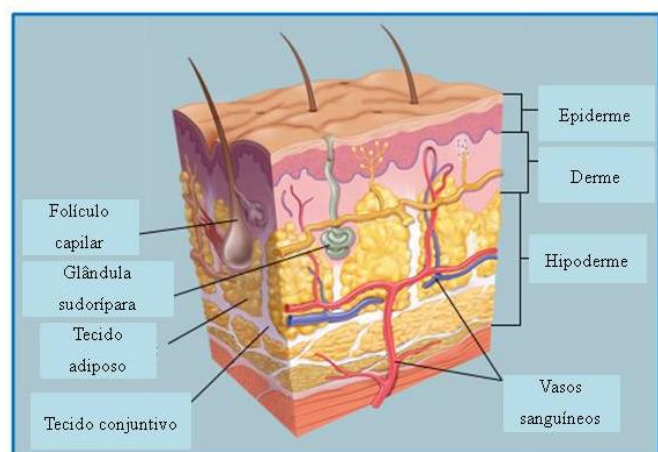
A pele é um órgão complexo a nível morfológico e bioquímico, considerado o maior órgão do organismo humano ao qual se atribuem inúmeras funções. Uma das suas particularidades reside no facto de contactar, em simultâneo, com os meios externo e interno, o que faz deste órgão barreira química, física e microbiológica^{9,10}. Pelo motivo supracitado, a pele é flexível, adaptando-se ao crescimento e volume interno; a pele é resistente, com capacidade protectora e apresenta impermeabilidade relativa às substâncias internas e externas, mediando a entrada e saída das mesmas. Devido ao contacto com o meio externo, a pele tem ainda funções sensoriais, captando estímulos e transmitindo estes ao meio interno. Por fim, mas não menos importante, a pele está envolvida na regulação da temperatura corporal e pressão arterial contribuindo para a manutenção da homeostase^{11,12}.

Na sua constituição, a pele possui células diferenciadas e melanócitos que protegem o organismo de lesões por radiação. É também de frisar a sua capacidade enquanto órgão secretor de vitamina D^{11 - 13}.

1.1 Anatomofisiologia da pele

A pele é um órgão estratificado que se diferencia em epiderme, derme e hipoderme (citadas da camada superficial para a mais profunda). Contém glândulas anexas designadas de glândulas sudoríparas e sebáceas, folículos pilosos, nervos e vasos sanguíneos¹⁰.

Figura 1. Representação esquemática da da pele¹⁴.



A hipoderme, camada mais profunda, consiste em tecido conjuntivo especializado formado pelos adipócitos e tem como principal função a reserva lipídica subcutânea, permitindo a regulação da temperatura corporal. Estas células são controladas pelas hormonas sexuais e suprarrenais^{10,15}.

A derme apresenta uma espessura variável conforme a região anatómica, sendo mais espessa na região plantar do pé, cerca de 3 mm e 0,3 mm sobre a pálpebra¹⁶. Contém um número reduzido de células. Todavia, a derme tem uma matriz extracelular complexa. Esta camada é essencialmente formada por tecido conjuntivo, para além dos vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e terminações nervosas¹⁰. Devido à sua localização, esta estrutura serve de apoio à epiderme, nomeadamente, nutricional, pois é a partir dos vasos que irrigam esta camada, que por difusão ocorre a nutrição de células epidérmicas, conferindo-lhe também elasticidade e resistência.

As terminações nervosas localizadas na derme incluem o corpúsculo de Pacini, discos de Merkel, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner e as terminações nervosas livres.

Os fibroblastos é o principal tipo de células que se identifica na derme, visto que são eles os responsáveis pela produção de fibras proteicas reticulares, elásticas e colagénicas. O colagénio constitui o principal produto de síntese dos fibroblastos, preenchendo o espaço extracelular e atribui a capacidade elástica ao órgão. Um outro produto dos fibroblastos é a elastina, também ela tal como o colagénio, com capacidades elásticas, mas com maior capacidade de estiramento. Os fibroblastos têm, para além do já referido, a função de produzir glucosaminoglicanos (GAG), sendo o ácido hialurónico, o GAG que existe em maior quantidade. Este preenche os espaços vazios na derme e fixa moléculas de água, garantindo a hidratação.

Por fim, a derme contém ainda mastócitos, um tipo de células leucocitárias, envolvidas nas reacções alérgicas^{17,18}.

A epiderme é formada por tecido epitelial escamoso estratificado, não vascularizado mas innervado. Esta camada apresenta um dinamismo único pela sua constante renovação celular. Considera-se que a epiderme é composta por quatro estratos, os quais se diferenciam

pela constituição celular, e permitem a diferenciação de queratinócitos, da camada mais profunda para a superfície, onde ocorre a descamação. São eles: estrato germinativo, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo (EC). Nas regiões palmares e plantares existe uma outra camada, o estrato lúcido, entre o estrato granuloso e o EC.

No estrato germinativo ou basal, as células estão em constante divisão. Trata-se de uma única camada que envolve processos de divisão mitótica. Fazem parte da sua constituição filamentos de queratina, microfilamentos de tubulina e miofilamentos de actina e miosina. Este estrato tem elevado teor de água e do mesmo também fazem parte melanócitos, queratinócitos e células de Merkel.

O estrato espinhoso tem fibras proteicas e os tipos celulares que o constituem são essencialmente células de Langerhans, envolvidas em processos imunitários, células de Malpighi e queratinócitos provenientes do estrato germinativo, que após divisão se movimentam para os estratos mais externos.

No que respeita ao estrato granuloso, este é composto por grânulos de querato-hialina que se agregam a filamentos de queratina, por queratinócitos, filagrina e Grânulos de Odland (vesículas lipídicas).

Como referido, nas regiões palmares e plantares existe um quinto estrato, o estrato lúcido, onde os queratinócitos contêm uma proteína de transição, eleidina, entre a querato-hielina e a queratina^{17, 18}.

Por fim, existe o EC, cuja composição envolve quatro tipos de células: corneócitos, células anucleadas, desprovidas de membrana celular, organelos e citoplasmas, melanócitos, células de Langerhans e Merkel^{17,18}. São as características deste tecido que conferem à pele o efeito barreira¹⁰, nomeadamente, o baixo teor de água, apenas cerca de 10%, e a elevada quantidade de proteínas e lípidos^{10,19}. O seu efeito de barreira semi-impermeável, é concedido pelo modelo lipídico, com disposição lamelar nos espaços interelulares, e também pelos filamentos de queratina que se estabelecem nas proteínas de ligação cruzada, presentes nos corneócitos²⁰.

As estruturas anexas da pele incluem as glândulas sebáceas e sudoríparas. As glândulas sebáceas são responsáveis pela produção de sebo e localizam-se em grande quantidade ao nível da face, parte superior do tronco e couro cabeludo, sendo inexistentes nas

regiões palmares e plantares. A sua densidade e tamanho são variáveis e a sua actividade de produção é regulada pelos estímulos hormonais androgénicos. O produto da sua secreção, o sebo é um lubrificante oleoso e eliminado através do folículo piloso.

Quanto às glândulas sudoríparas distinguem-se dois tipos: as écrinas e apócrinas. As primeiras existem em maior número e estão espalhadas por todo o organismo. Estas secretam o suor e eliminam-no através da pele. As glândulas sudoríparas apócrinas encontram-se localizadas nas regiões anogenital, aurélias mamárias e axilas. A sua actividade inicia-se apenas após a puberdade pela estimulação hormonal. Estas conferem o odor característico do suor, após a sua secreção ser decomposta por bactérias comensais^{18,17}.

1.2. Permeação cutânea: principais dificuldades

A pele, como órgão multifuncional, tem como referido a capacidade de constituir uma barreira, regulando a perda transepidérmica de água (PTA) e electrólitos, assim como impedir a entrada de substâncias exógenas prejudiciais. Estas características devem-se à estrutura e constituição histológica da pele, pois o EC apresenta baixo teor hídrico, quando comparado com as camadas mais profundas, e uma quantidade elevada de lípidos e proteínas, as quais conferem a impermeabilidade atribuída²¹⁻²⁴. Por conseguinte, a permeação de preparações farmacêuticas tópicas através da pele pode estar de alguma forma muito comprometida.

A aplicação tópica pode ter como finalidade a utilização cosmética ou dermocosmética, em que geralmente se pretende um efeito à superfície^{25,26} ou a utilização farmacológica, cujo alvo do fármaco se encontra nas camadas mais profundas da pele ou até mesmo a nível sistémico. Deste modo, na aplicação para efeito superficial espera-se a não permeação da formulação, como é o caso de protectores solares, repelentes de insectos, hidratantes cutâneos, maquilhagem, produtos anti-envelhecimento, medicamentos antifúngicos e antimicrobianos quando se tratam de infecções cutâneas²⁷, entre outros.

Maioritariamente, deparamo-nos com inúmeras formulações tópicas cujo efeito é desempenhado a nível da derme ou sistémico, e para tal é necessário garantir que a formulação apresenta características capazes de permear o EC e ser absorvido em profundidade. Fármacos do tipo anti-inflamatórios não esteróides, anestésicos, anti-anginosos e substituintes da nicotina (sistemas transdérmicos) são alguns dos exemplos onde é necessária uma permeação cutânea mais profunda. A preparação destes medicamentos

apresenta dificuldades acrescidas, exigindo estudos para otimizar as propriedades físico-químicas da formulação, onde a escolha criteriosa dos excipientes é fundamental^{11, 28}.

Esta dissertação irá focar-se apenas em preparações de aplicação tópica, cosméticas e dermocosméticas, sendo o efeito desejado desempenhado a nível superficial. Pelos vários motivos expostos, existem dificuldades para veicular as substâncias, de forma a estas alcancem o alvo, exercendo o seu efeito com a máxima eficácia e segurança.

A pele dispõe de três vias de permeação destas substâncias: a via intercelular, através da matriz extracelular, cuja constituição é maioritariamente lipídica (Figura 2 a); a via intracelular, onde a substância penetra nas células queratinosas, atravessando a membrana e atingindo o citoplasma, no entanto, nesta última via observa-se que a penetração está dificultada devido à presença de estruturas lipofílicas e hidrofílicas²⁹ (Figura 2 b); e a via transapêndice, que se serve dos folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas para a permeação de moléculas (Figura 2 c)^{10,11,30}. Esta última considerava-se pouco importante até há pouco tempo, visto que os apêndices representam uma pequena área da superfície total do órgão. Todavia, e mais recentemente, surgiram estudos que demonstram que esta via é igualmente viável pela sua eficácia, mas também pelo facto de constituir um possível reservatório para os fármacos³⁰.

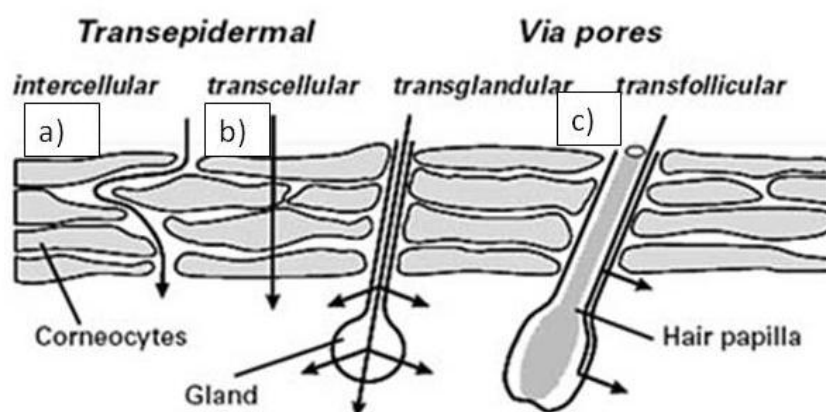


Figura 2. Vias de permeação de substâncias através da pele. a) Via intercelular; b) Via intracelular; c) Via transapêndice³¹.

Sabe-se que são inúmeros os factores que podem comprometer a permeação de substâncias de aplicação tópica e, consequentemente, a sua biodisponibilidade. Estes podem estar relacionados com as propriedades fisiológicas da pele, devido à sua anatomia e

histologia ou às condições fisiopatológicas ou, por outro lado, às propriedades físico-químicas da substância a aplicar e excipientes associados, assim como à forma farmacêutica na qual as moléculas são veiculadas^{11,32-34}.

No que respeita aos factores fisiológicos podem citar-se: a espessura da pele, a temperatura, o grau de hidratação, a irrigação sanguínea, a concentração lipídica, o pH, a integridade do EC e a actividade das glândulas sudoríparas e sebáceas^{35,36}.

O EC contém uma estrutura lipídica extremamente organizada, um dos factos que contribui para o efeito barreira da pele. Uma vez alterada, a estrutura lipídica do EC, a capacidade de este reter substâncias fica diminuída, permitindo a sua penetração das mesmas. Algumas substâncias farmacológica e/ou cosmetologicamente activas, apresentam uma estrutura química que lhes permite interagir com os fosfolípidos do EC, desorganizando-os. Consequentemente, estas substâncias têm a capacidade por elas próprias de penetrar a pele³⁷. A massa molar e o peso molecular são também factores determinantes na absorção das moléculas, porque influenciam a solubilidade no EC, e em última instância, a permeação cutânea²⁵. O peso molecular da substância a permear deve ser preferencialmente inferior a 500 Da^{25,38}.

Dos estudos anteriores, é possível inferir que as substâncias de carácter hidrossolúvel não têm grande capacidade de penetrar o EC, enquanto as moléculas de elevada lipofília também têm dificuldade em serem absorvidas, ficando retidas à superfície. O ideal são substâncias, cujo equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL) se encontre no intervalo de 1 a 3^{35,39}. O EHL sugere a partição da substância em meio oleoso e em meio aquoso. O EHL apresenta-se com uma escala numérica compreendida entre 0 e 50. Quanto mais polar for a molécula, e portanto e mais hidrófila, maior o EHL. Na pele, para que as moléculas sejam permeáveis no EC, estas devem ser preferencialmente um carácter apolar⁴⁰. A lipofilicidade de substâncias, pode ainda ser avaliada pelo coeficiente de partição, P, que se refere à razão de concentrações entre a distribuição da substância na fase octanol e na fase aquosa. Este parâmetro permite avaliar a tendência da substância em se distribuir pelas estruturas lipófilas, como as membranas celulares e as estruturas hidrófilas. Geralmente, estes valores representam-se em logaritmo de P. Assim, se $\log P = 0$, então $P = 1$ a substância distribui-se igualmente nas duas fases, anfifílica. Se $\log P > 0$ e $P > 1$, portanto a substância distribuiu-se preferencialmente na fase hidrófoba. Caso $\log P < 0$ e $P < 1$, de onde se concluiu-se que a substância tem carácter

hidrófilo. Assim, é possível afirmar que as moléculas, cujo $\log P > 0$, têm menor dificuldade de penetração no EC⁴¹.

O pH fisiológico da pele situa-se entre 5,4-5,9⁴². Tal intervalo tem como finalidade, para além de outras, impedir o desenvolvimento microbiano. Quanto menor o valor de pKa, maior a acidez da molécula⁴³. Substâncias com acidez idêntica à acidez da pele são mais absorvidas, pois estão menos ionizadas e apenas estas fracções são absorvidas pelas estruturas biológicas⁴⁰. Alguns estudos publicados demonstram que pKa de 4 provoca menos irritação cutânea, como os derivados do ácido benzóico^{44,45}, enquanto pKa superiores a 8 irritam de forma bastante mais severa a pele^{46,47}. É possível concluir, segundo os resultados obtidos nos referidos estudos, que substâncias com pKa compreendido entre 4 e 8 são mais inócuas para a pele⁴⁸.

1.3. Estratégia que visam aumentar a permeação cutânea

Poucas são as substâncias com propriedades farmacológicas ou cosméticas cuja estrutura química lhes permita, por si só, ter a capacidade de solubilização na epiderme não viável, de carácter lipofílico, e apresentarem em simultâneo, natureza hidrofílica suficiente para se solubilizarem na formulação e se posicionarem nas camadas mais profundas, e por isso, mais aquosas^{25,49}.

Para ultrapassar os obstáculos de permeação cutânea descritos, surgiu a necessidade de desenvolver estratégias que permitissem aumentar a eficácia das formulações. Para tal, é necessário alterar a função barreira da pele, ou possibilitar a absorção de substâncias e/ou desenvolver formulações suficientemente capazes de direccionar a substância ao alvo²⁵. Em relação à alteração da função barreira, esta alteração pode ser conseguida através da hidratação do EC ou alteração da sua estrutura lipídica^{25,50}.

A hidratação da pele revelou-se de extrema importância para a realização dos processos fisiológicos, nomeadamente, bioquímicos e biofísicos do órgão⁵¹, pois a água actua como plastificante para proteínas intracelulares e cornocitárias⁵². Desta forma, para além de uma estratégia com a finalidade de aumentar a permeabilidade do EC, a hidratação do mesmo é vantajoso, pois favorece os mecanismos fisiológicos.

O glicerol é o composto mais utilizado para o efeito⁵³. Este composto permitiu a hidratação não só a peles saudáveis mas também estados patológicos na pele^{25,54}.

A camada lipídica organizada do EC pode ser alterada pela introdução de potenciadores como álcoois, ácidos gordos e terpenos. Estes interagem com os lípidos, misturando-se com estes ou induzindo a abertura de poros, tornando possível a passagem de moléculas polares^{25, 55, 56}.

Os promotores químicos como os álcoois, ácidos gordos, terpenos e glicerol já exemplificados, são as substâncias adicionadas à formulação para aumentar a permeação das moléculas farmacológica ou cosmetologicamente activas. Este tipo de excipientes deverá ser farmacologicamente inactivo³⁵. No entanto, verificou-se que os promotores de permeação, têm, para além de muitas, uma desvantagem crucial a ter em consideração, pois estes provocam geralmente irritação cutânea devido ao seu mecanismo de alteração do EC, mecanismo esse, pelo qual também aumentam a permeação de substâncias^{48,57}. A irritação da pele, provocada pelas alterações induzidas na camada lipídica do EC e/ou pelo aumento da sua hidratação, são determinantes para viabilizar os produtos formulados. Esta irritação pode traduzir-se por dermatite de contacto irritativa, resposta inflamatória, dermatite de contacto alérgica, eritema, queimaduras necróticas, edema, entre outras possíveis reacções, que danificam e provocam estados patológicos na pele⁴⁸.

Por conseguinte, é imprescindível o desenvolvimento de formulações onde seja garantida total segurança na sua utilização. Para tal, rejeitam-se moléculas que se apresentem potencialmente irritantes.

O veículo onde a substância farmacológica/cosmética está inserida desempenha um papel fundamental na prevenção da irritação cutânea. Por exemplo, sabe-se que o pH da pele tem, entre outras, a função de conferir impermeabilidade e defesa contra infecções⁵⁸. Como muitos dos produtos alteram o pH da pele, para aumentar permeação cutânea, pode adicionar-se à formulação agentes que causem efeito tampão, mantendo este próximo do pH fisiológico da pele, diminuindo deste modo o risco de irritação. Moléculas, cujo pKa se encontre entre 4 e 8, têm menor impacto negativo sobre a pele⁴⁸.

A forma farmacêutica também influencia o grau de irritação, tal como refere Hurkmans et al., sendo que os hidrogéis provocam menor irritação cutânea devido ao facto de absorverem humidade à superfície⁵⁹.

Uma outra estratégia, simples de executar, e por isso, a qual se recorre frequentemente é a preparações saturadas, pela alteração do potencial químico da formulação, para que pelo coeficiente de concentração o fármaco seja facilmente libertado^{11,27}. A desvantagem desta técnica consiste no facto de ser termodinamicamente instável, observando-se em alguns casos a precipitação da substância, reduzindo deste modo o fluxo de difusão²⁵.

Muito recentemente surgiram os *Sistemas Transportadores de Fármacos*, como as microemulsões, nanoemulsões, lipossomas e ciclodextrinas, entre outras, que optimizam a formulação, mantendo a estrutura molecular do fármaco. Conferem, entre muitas vantagens, o aumento da biodisponibilidade das substâncias que veiculam, direccionam essas substâncias ao tecido ou órgão alvo e apresentam facilidade de permeação cutânea^{35,60,61}. Estes sistemas de veiculação, entre os quais as nanopartículas (NP), vão ser abordados detalhadamente no próximo capítulo.

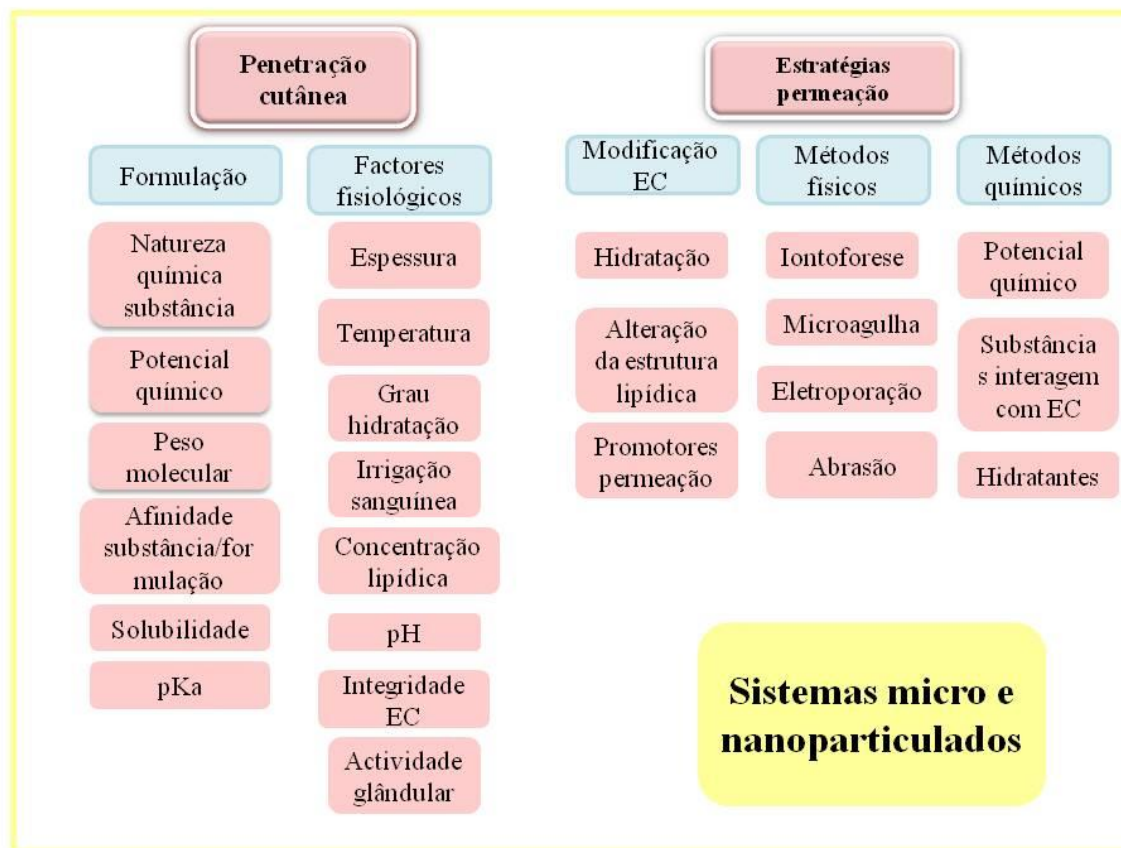


Figura 3. Esquema representativo dos factores que influenciam a permeação cutânea de substâncias através da barreira da pele e estratégias implementadas para aumentar permeação^{62,63}.

Nanotecnologia aplicada à pele

Capítulo I

2. Introdução

A pele apresenta uma grande área de superfície para absorção de fármacos. No entanto, após avaliação das suas características, é possível afirmar que a biodisponibilidade de substâncias aplicadas pode estar comprometida podendo mesmo nunca atingir o tecido alvo.

O capítulo I descreveu os meios convencionais desenvolvidos para superar as dificuldades de permeação cutânea. Todavia, até à presente data, estes não se demonstraram suficientemente eficazes na maioria dos casos e tanto quanto gostaríamos. No âmbito do desenvolvimento tecnológico, em que surgiu a nanotecnologia, conseguiu-se até hoje, produzir formulações sob a forma de NP. Estas, apesar de apresentarem algumas desvantagens consideráveis inerentes ao seu custo de produção, demonstraram por inúmeras vezes serem bastante eficazes, nomeadamente, na cosmetologia e dermatologia.

2.1. Contexto histórico

Em 1959, Richard Feynman introduziu os primeiros conceitos nanotecnológicos, numa palestra conduzida por si, intitulada de “There’s plenty of room at the bottom”, onde Feynman sugeriu a possibilidade de manipular átomos e moléculas⁶⁴.

A aplicação da nanotecnologia na cosmética, iniciou-se com a veiculação de substâncias hidratantes em sistemas lipossomais⁶⁵.

Em 1996, partículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) foram incluídas nas formulações de protecção solar⁶⁶.

2.2. Nanotecnologia e Nanomedicina

Nanotecnologia é uma área emergente da ciência e em grande expansão. Esta dedica-se à pesquisa, desenvolvimento e manipulação de materiais, sistemas ou dispositivos de dimensões nanométricas, compreendidas entre 1 e 1000 nm⁶⁷. No entanto, esta definição embora seja a mais consensual, não é ainda uniformizada e extensível a todos os organismos e/ou entidades que se dedicam à Nanotecnologia ou que com ela estão relacionados.

Nanomedicina, por sua vez, é a aplicação da Nanotecnologia na pesquisa de sistemas ou dispositivos nanoparticulados na prática clínica. Este ramo da Nanotecnologia recorre ao conhecimento fisiológico do organismo humano a nível molecular^{68,69}. Trata-se de uma ciência que se destina a diagnosticar, prevenir ou tratar patologias, através do desenvolvimento de sistemas ou dispositivos de tamanho semelhante a estruturas biológicas, e por isso, com maior facilidade e probabilidade de interagir com estas.

A Nanotecnologia, está a permitir a expansão de conhecimentos e aquisição de novas técnicas medicinais, como a descoberta de biomarcadores, meios de diagnóstico, optimização de moléculas farmacológica/cosmetologicamente activas e melhoria da sua veiculação^{68,70,71}.

2.3. Métodos de produção de nanopartículas (NP)

Os processos envolvidos na preparação de NP baseiam-se essencialmente em duas técnicas: *bottom-up* e *top-down*. O primeiro processo consiste na formação do sistema a partir de átomos e moléculas que são adicionados até formação de uma estrutura organizada; o sistema desenvolve-se do simples para o complexo. Contrariamente, no método *top-down* a estrutura forma-se pela redução de material de grandes dimensões até este atingir o tamanho nanométrico pretendido. Neste processo parte-se do sistema complexo para a obtenção do sistema simples de acordo com o desejado⁷².

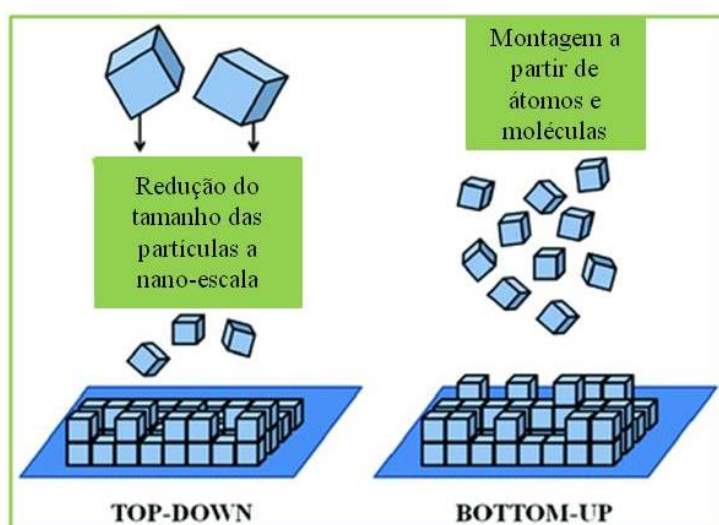


Figura 4. Métodos de produção de NP: *top-down* e *bottom-up*, respectivamente.

2.4. Sistemas de veiculação nanoparticulados

Actualmente, encontram-se à disposição vários sistemas nanoparticulados para veiculação de substâncias. O material constituinte das referidas estruturas permite diferenciá-los e seleccioná-los para as diversas aplicações.

O tipo de NP a utilizar deve basear-se numa escolha criteriosa, que tenha em atenção alguns aspectos como: via de administração, substância a veicular e propriedades físico-químicas desta, alvo terapêutico, efeito pretendido e segurança demonstrada por estudos existentes.

A veiculação de substância através de NP permite veicular compostos fotossensíveis, termossensíveis, higroscópicos, quimicamente reactivos ou fisicamente instáveis.

É, ainda, possível, produzir sistemas com características desejadas e deste modo direccioná-los a um tipo de células específico, reduzindo os efeitos adversos possíveis e a dose a encapsular; controlar a taxa de libertação do sistema, para se obterem perfis de libertação constantes ao longo de um período de tempo.

2.4.1. Nanopartículas poliméricas

Este tipo de NP é amplamente utilizado em produtos farmacêuticos e de biotecnologia⁷³. De acordo com a sua estrutura, resultado de diferentes métodos de preparação, as NP podem classificar-se em nanoesferas ou nanocápsulas. As primeiras são sistemas matriciais, onde o fármaco se encontra adsorvido à superfície ou encapsulado no interior da matriz e a substância é libertada por difusão ou erosão. Nanocápsulas são constituídas por invólucro delimitado por membrana polimérica, constituindo um núcleo e onde está contido o fármaco, cuja libertação pode ocorrer por difusão⁷.

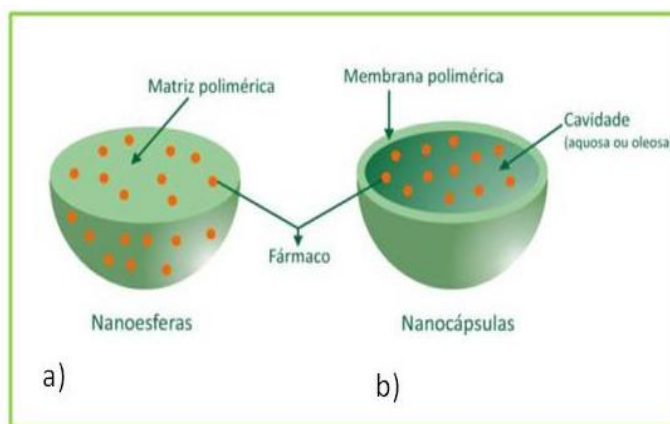


Figura 5. NP polimérica a) Nanoesfera; b) Nanocápsula⁷⁴.

Os invólucros poliméricos disponíveis são vários. Contudo, o poli (ácido D, L-láctico-co-glicólico) (PLGA), poli (ácido láctico) (PLA) e poli (caprolactona) (PCL), são os mais utilizados devido às vantagens registadas, nomeadamente, facilidade de manipulação, controlo de libertação da substância encapsulada e biodegradabilidade⁷⁵.

As características físico-químicas do polímero assim como da substância activa e excipientes influenciam a cinética do fármaco no organismo, sendo imprescindível a escolha criteriosa do polímero e método de produção das NP, de acordo com a substância a veicular, a via de administração e o tecido alvo. Decorrem, actualmente vários estudos que pretendem determinar a viabilidade de veicular a toxina botulínica através de NP, utilizada para paralisar músculos faciais, sob a forma de nanobotox encapsulada⁷⁶.

2.4.1.1. Dendrímeros

Consistem em estruturas poliméricas ramificadas, como é o caso do glicogénio e proteoglicanos^{77,78}. São constituídos por um núcleo, composto por um átomo ou uma molécula, dedrons e grupos funcionais de superfície. Estes últimos determinam as propriedades físico-químicas e biocompatibilidade^{78,79}.

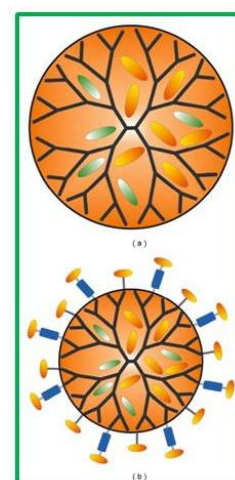


Figura 6. A) Dendrímero. B) Fármaco adsorvido à superfície⁸⁰

Devido à particularidade dos dendrímeros conterem vários grupos funcionais de superfície, torna-os agentes promissores no que respeita à sua aplicação em medicina. Estes grupos funcionais interagem com receptores biológicos, desempenhando de forma eficaz a sua actividade⁷⁸. De acordo com as propriedades do fármaco, nomeadamente, solubilidade e toxicidade, este pode estar contido no interior do dendrímero⁸¹ ou estar adsorvido à superfície dos grupos funcionais^{78,82}.

2.4.2. Nanopartículas lipídicas

Estão disponíveis três tipos de NP de natureza lipídica: micelas, lipossomas e NP sólidas (NLS e NLC). Os dois últimos sistemas têm maior importância na perspectiva da cosmética à qual se dedica o presente trabalho.

2.4.2.1. Lipossomas

Os lipossomas consistem em vesículas esféricas de dimensão microscópica, o que possibilita a sua administração por diversas vias, nomeadamente, a via dérmica. São constituídos por fosfolípidos numa disposição concêntrica, assemelhando-se às membranas celulares, no que respeita aos seus constituintes^{83,84,85}.

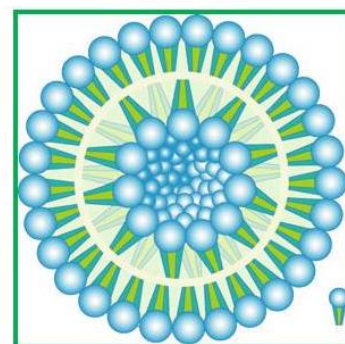


Figura 7. Lipossoma⁸⁶.

Têm a capacidade de incorporar substâncias lipofílicas e hidrossolúveis, permitindo a libertação controlada dos mesmos e possibilitando a sua libertação no alvo pretendido, sendo por isso possível administrar maiores doses de fármaco evitando alguns dos efeitos secundários⁸⁷⁻⁹⁰.

O facto de a sua estrutura ter uma porção hidrofílica, o lipossoma consegue reter água, e por isso veicular substâncias solúveis nesta. Esta NP apresenta uma flexibilidade estrutural capaz de penetrar na epiderme. Além disso, verificam-se ainda vantagens

relacionadas com a baixa toxicidade, biodegradabilidade e biocompatibilidade, pois assemelham-se constitutivamente à membrana celular,, interagindo intimamente com as células e tecidos do organismo⁸⁴.

A encapsulação do fármaco na estrutura lipossomal está dependente de factores, tais como: a natureza e concentração do fosfolípido, do volume interno e das suas dimensões, do método de obtenção do lipossoma e da concentração da substância activa. A disposição desta última na estrutura do lipossoma é influenciada pelo coeficiente de partilha entre as fases (aquosa e lipídica), limitando a concentração máxima de substância a ser incorporada. A concentração depende da solubilidade em ambas as fases e do tipo de estrutura do lipossoma. No entanto, seria ideal que a quantidade de fármaco a incorporar fosse limitada pela saturação do compartimento solúvel em água para moléculas polares e pela saturação da bicamada lipídica para as moléculas apolares⁹¹.

Os fosfolípidos da membrana do lipossoma podem ser transferidos para a membrana celular e conferir à pele rigidez e elasticidade, tornando esta mais saudável^{78,91}.

Os lipossomas foram pioneiros, no que respeita à aplicabilidade da Nanotecnologia na área da cosmética. Podem ser preparados isoladamente, com a finalidade de hidratar a pele, por reposição de lípidos no EC⁹².

2.4.2.2. Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) e vectores lipídicos nanoestruturados (NLC)

Este sistema consiste numa dispersão de partículas sólidas de forma esférica, constituído por núcleo lipídico e composto por triglicéridos ou ácidos gordos. A sua matriz sólida apresenta vantagens no que respeita à alteração química das substâncias susceptíveis de sofrerem degradação pela água ou oxigénio. Estas características são importantes para a veiculação de substâncias como a coenzima Q10⁹³, ácido retinóico⁹⁴, palmitato de ascorbilo⁹⁵ e tocoferol⁹⁶.

SLN apresenta vantagens relativamente às NP poliméricas, visto que não contêm aditivos necessários à polimerização quando presentes e que podem ser nocivos. Para além disso, SLN são biodegradáveis devido à constituição lipídica, idêntica às membranas

biológicas, como referido por Patravale⁹⁷. Comparativamente com os lipossomas, as SLN são mais estáveis, característica conferida pelo facto se encontrarem no estado sólido.

A utilização das SLN em cosmetologia justifica-se por conferirem às preparações as seguintes características: impedem a degradação química de certas substâncias, como retinol e tocoferóis⁹⁸; é possível produzir sistemas de libertação controlada e prolongada de substâncias; podem promover hidratação da pele se apresentarem características oclusivas, por formação de uma película, devido às partículas ultra-finas; por fim, têm revelado elevada capacidade de protecção contra radiações UV, visto que este tipo de preparações possibilita a libertação prolongada com baixa taxa de penetração, como se pretende para os protectores solares^{97,99,100}.

A sua capacidade hidratante melhora a elasticidade da pele, pelo que este tipo de NP pode conferir alguns benefícios nos produtos anti-envelhecimento¹⁰¹.

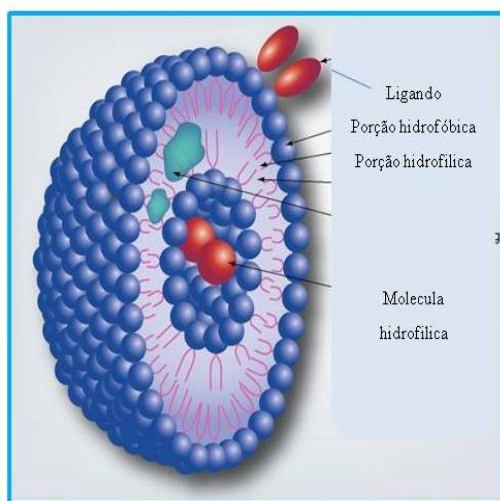


Figura 8. Nanopartícula lipídica sólida (SLN)¹⁰².

Segundo um estudo publicado por Muller et al., as propriedades oclusivas das SLN podem aumentar até 50% a penetração das substâncias através da pele, como avaliado para a coenzima Q10 e α -tocoferol¹⁰³.

Como explicado no capítulo anterior, algumas das dificuldades das preparações para aplicação tópica prendem-se com o facto de se tornarem irritativas ou provocarem reacções alérgicas. As SLN, dependendo da escolha dos lípidos a utilizar na sua produção, geralmente não induzem este tipo de reacções adversas^{95,104}.

Uma outra propriedade, que não deve ser desconsiderada é a cor límpida que estas dispersões de lípidos apresentam, impedindo que seja visível uma cor desagradável, própria da substância activa ou resultado do seu armazenamento. O aspecto dos produtos é algo que pode influenciar os consumidores¹⁰⁵.

As estruturas lipídicas nanoestruturados, NLC, surgiram posteriormente às SLN. As NLC são constituídas por lípidos no estado sólido e uma pequena quantidade de lípidos no estado líquido. Contêm uma matriz lipídica nanoestruturada que permite aumentar a quantidade de substância a veicular, garantindo que não ocorre a ruptura do sistema enquanto armazenado.

Recorre-se à utilização de SLN e NLC para veicular perfumes e repelentes de insectos. Neste tipo de preparações pretende-se um efeito prolongado após uma única aplicação. Observou-se que nas primeiras 3 h após aplicação, a libertação de sistemas SLN comparativamente com as emulsões tipicamente utilizadas é semelhante devido à libertação das substâncias das camadas mais externas. Verificou-se que após 6 h 100% do perfume foi libertado da emulsão, enquanto do sistema SLN apenas 75%. A libertação controlada de fragrância das NP ocorreu ao longo e 10 h⁹⁵.

2.4.3. Nanopartículas metálicas

NP de metais como ouro ou prata têm particularidades interessantes do ponto de vista cutâneo. A prata, metal mais utilizado neste tipo de aplicação, tem a capacidade cicatrizante para feridas^{106, 107} e propriedades antibacterianas, que possibilitam a sua empregabilidade em desodorizantes, conferindo protecção bacteriana por um período de 24 h. NP de ouro demonstram-se eficazes como antisséptico da cavidade oral, sendo introduzido em pastas de dentes¹⁰⁸.

2.4.4. Nanoemulsões

Nanoemulsões são sistemas que se caracterizam pela dispersão de dois líquidos imiscíveis. Peculiares pela sua estabilidade, as nanoemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis constituídos por uma fase oleosa e uma fase aquosa às quais se

adiciona um surfactante ou agente emulsivo. Podem apresentar diferentes estruturas de acordo com a forma como a emulsão foi preparada^{108,109}.

As nanoemulsões têm particular interesse cosmético, pois reduzem a perda transepidérmica de água (PTA). Além disso, apresentam viscosidade adequada para aplicação tópica pois o tamanho reduzido das partículas impede a ocorrência de fenómenos de sedimentação, floculação e coalescência¹¹⁰.

2.4.5. Fullerenos e nanotubos de carbono

Os fulerenos e nanotubos de carbono (CNT) foram descritos por Kroto et al, onde este anunciou a descoberta de uma nova forma alotrópica do carbono, C_{60} , com estabilidade inferior ao diamante e grafite¹¹¹.

Mais tarde, em 1993, Friedman et al., com base em outras evidências relatou que a molécula de C_{60} poderia alojar a enzima protéase do vírus HIV – 1. Tal facto suscitou o seu interesse na medicina, comprovando a sua actividade bioactiva¹¹¹.

A sua aplicação encontra-se, no entanto, limitada, pois estes compostos apresentam fraca solubilidade em meio aquoso. Para ultrapassar este facto, adicionam-se grupos funcionais hidrófilos que permitem a sua interação com estruturas polares¹¹².

Os nanotubos de carbono (CNT) podem apresentar diferentes estruturas, consoante são formados por uma única parede ou por múltiplas paredes. As suas propriedades são diversas, como absorção de radiação infra-vermelha, que lhes permite gerar calor. A sua estrutura confere-lhes uma resistência superior à do aço, motivo pelo qual é empregado na fabricação de bicicletas. Contudo, a sua utilização na cosmética implica algumas preocupações que limitam a sua aplicação¹¹³.

.

Tabela 1. Substâncias veiculadas pelos diversos sistemas nanoparticulados e respectivas vantagens.

Substância	Veículo	Vantagem	Referência
Citronelol e L-mentol (Fragrância)	Dendrímero	Sistemas hiper-ramificados capazes de interagir com muitas moléculas ou várias em simultâneo.	114
Tocotrienol	Nanoemulsão	Sistemas meta-estáveis, permitem veicular substâncias instáveis e facilmente degradáveis como as vitaminas.	115
Aloe vera	Lipossomas	Estrutura que possibilita a veiculação de substâncias hidrossolúveis e lipossolúveis.	116
Óxido de zinco e dióxido de titânio		Libertação controlada.	117
Tocoferol e ácido retinóico	SLN e NLC	Protege a degradação de substâncias quimicamente instáveis.	118,119

2.5. Vantagens dos sistemas nanoparticulados

A veiculação de substâncias cosmética e farmacologicamente activas, através da Nanotecnologia tem-se revelado benéfica pela melhoria das propriedades físico-químicas das formulações. Em muitos casos, verificou-se que a aplicação desta tecnologia pode determinar a eficácia terapêutica, conferindo aos medicamentos ou produtos de saúde as condições quase ideais, de forma a ser possível atingir o objectivo pretendido. O ácido retinóico é um exemplo

de uma substância que carece de veiculação cuidada, pois degrada-se frequentemente pelas técnicas convencionais⁹⁵.

As vantagens inerentes à veiculação de substâncias através da Nanotecnologia são inúmeras, pois estas não só permitem o transporte das substâncias, como podem proteger as mesmas de reacções de oxidação, hidrólise e fotólise¹²⁰. Deste modo, a Nanotecnologia fornece ferramentas que permitem a produção de formulações mais estáveis durante utilização e armazenamento.

Os sistemas “nano” permitem ultrapassar alguns obstáculos como a penetração de barreiras biológicas, veiculação substâncias com propriedades químicas sem afinidade para o tecido a que se destinam¹²¹.

É possível formar sistemas muito peculiares que vectorizam as substâncias a determinado tecido, célula ou compartimento intracelular alvo e, consequentemente, a substância activa é libertada no local. Deste modo, evita-se a exposição de outras estruturas biológicas às substâncias administradas, prevenindo acções potencialmente tóxicas, promovendo, em última instância, a utilização racional de fármacos¹²². Através da selecção adequada do tipo de nanossistema a utilizar é possível produzir sistemas de libertação controlada, alcançando-se perfis de concentração constantes, maximizando o efeito e reduzindo as reacções adversas relacionadas com a administração de doses elevadas, para além de simplificar a administração para o doente/consumidor.

Existem estudos nos quais se observou que o tamanho das partículas influencia as propriedades da matéria^{123, 124}. O óxido de zinco juntamente com o dióxido de titânio, substâncias frequentemente incorporadas em formulações para protecção solar, demonstraram maior capacidade de absorção de radiação em produtos que contenham as duas substâncias, tendo um espectro de protecção mais alargado, assim como se revelaram mais eficazes em desempenhar a sua função^{125,126}.

A dimensão das partículas determina a farmacocinética relativamente à permeação cutânea, distribuição e eliminação. Assim, é imprescindível o controlo durante a preparação dos sistemas tanto à escala laboratorial como à escala industrial.

O tamanho das partículas é um factor decisivo para a actividade das moléculas. Está descrito que quanto menor o seu tamanho, maior a sua área de superfície relativamente ao

volume, expondo os grupos funcionais da molécula à superfície, tornando-as mais reactivas¹²⁷.

As características superficiais das NP como carga, lipofilia e existência de determinados grupos funcionais determinam a interacção do sistema, não só com a molécula a veicular e respectivos excipientes, mas também com as estruturas biológicas com as quais vão interagir e estabelecer um nível de afinidade¹²¹.

2.6. Desvantagens dos sistemas nanoparticulados

A Nanotecnologia, apesar de todas as vantagens descritas anteriormente, apresenta algumas limitações ou mesmo preocupações relacionadas com a sua aplicação.¹²⁸ De facto, à medida que diminui o tamanho de partículas, aumenta a capacidade de estas penetrarem na pele, assim como penetrar em outras barreiras. Existem estudos que revelaram um aumento significativo da permeação de NP de dióxido de titânio¹²⁹. A questão reside em saber quanto é que permeia para outras camadas não-alvo e como o que penetrou é distribuído e eliminado, quando aplicável.

Um outro aspecto importante relaciona-se com a facilidade de produção, pois pretende-se desenvolver métodos e nanomateriais cuja sua produção seja reproduzível à escala industrial. Os custos associados à matéria-prima e à produção são também um factor a considerar, uma vez que estes não devem atingir valores demasiado elevados, por uma questão de economia mas sobretudo porque inevitavelmente o medicamento/produto encarece, ficando inacessível a grande parte da população¹²¹.

Além disso, algumas impurezas, resultantes da síntese de NP, podem revelar-se nocivas. Deve ainda enfatizar-se a questão da biodegradabilidade. As questões de segurança que se impõem pela administração de NP para veiculação de fármacos/cosméticos induzem à realização de estudos que visam determinar a segurança. No entanto, estes estudos são muitas vezes inconclusivos ou mesmo contraditórios, talvez por se verificar que os métodos de avaliação toxicológica convencionais não se adequam a determinar a toxicidade de partículas nanométricas.

Aplicação da Nanotecnologia aos produtos cosméticos

Capítulo III

3.1. Nanocosméticos

Definem-se como nanocosméticos, todos os produtos que se destinam a limpar, perfumar e corrigir odores corporais, formulados em NP.

A aplicação da Nanotecnologia na área cosmética tem-se revelado bastante eficaz e satisfatória por parte dos consumidores, sendo que na maioria dos casos, os consumidores finais desconhecem que o produto que utilizam tem por base de produção a tecnologia mais inovadora da actualidade.

De realçar que existem ainda muitas lacunas legislativas relativas a produtos cosméticos, nomeadamente, a falta de informação na rotulagem, o que para além de muitas outras consequências, dificulta a previsão do número real de produtos baseados em Nanotecnologia¹³⁰.

3.2. Legislação aplicada aos produtos cosméticos e nanocosméticos

Os produtos cosméticos são sujeitos ao regulamento da CE n.º 1223/2009 estabelecido pelo Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de Novembro de 2009, que se estende a todos os estados membros da União Europeia (EU). Este estabelece os conceitos cosmetológicos, directivas necessárias ao fabrico, comercialização, importação, segurança e controlo de qualidade. Este documento contém anexos nos quais está descrita uma lista com cerca de 1328 substâncias que estão proibidas em formulações cosméticas, relatório de segurança; lista das substâncias que os produtos cosméticos não podem conter fora das restrições previstas; lista dos corantes utilizados em formulações cosméticas; lista dos conservantes autorizados nos produtos cosméticos; lista dos filtros para radiações ultravioleta autorizados nos produtos cosméticos; símbolos a utilizar nas embalagens/recipientes e lista de métodos válidos alternativos à experimentação animal. Esta legislação tende a ser completada com a aquisição de conhecimentos adquiridos pela comunidade científica, com a finalidade de se garantir a comercialização de produtos cosméticos seguros e cuja produção tenha menores impactos económico e ambiental.

Do referido regulamento consta ainda o conceito de nanomateriais e prevê a necessidade de estabelecer uma definição universal. Refere, ainda, que se considera

inadequada a informação disponível sobre os riscos associados aos nanomateriais, compreendendo que este tema deverá ser devidamente explorado e regulamentado.

A rotulagem e a informação que esta transmite é de extrema importância, pois é a partir desta que o utilizador final consegue identificar qual o produto que se adequa às suas necessidades, para além de conter a descrição dos ingredientes contidos na formulação.

As menções obrigatórias a constar da rotulagem são: identificação da pessoa responsável; país de origem para produtos importados; conteúdo nominal, em peso ou volume, excepto para embalagens com capacidade inferior a 5 mL ou 5 g, amostras gratuitas e unidose; data de durabilidade mínima, se inferior a 30 meses, ou período após abertura para produtos com validade superior a 30 meses; condições de conservação; precauções especiais de informação, número de lote de fabrico; função do produto cosmético e lista de ingredientes em nomenclatura INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredient). Estas informações devem estar escritas em português.

Para os nanocosméticos, devido ao facto de a legislação para este tipo de produtos não estar ainda uniformizada, constata-se que a rotulagem também não se encontra devidamente completa e explícita.

Assim, o consumidor final não está informado o suficiente sobre os produtos nanocosméticos¹³¹.

3.3. Nanocosméticos comercializados

A Nanotecnologia está envolvida em numerosas e diversificadas áreas devido a todas as vantagens que tem revelado. O investimento em patentear produtos desta natureza tem sido de tal forma exorbitante, que para 2015 prevê-se que estejam 2,6 triliões de dólares envolvidos no mercado mundial de nanomateriais.

No que respeita à indústria cosmética, sabe-se que a maior empresa de cosméticos do mundo, a L'Oreal, investe uma grande parte dos rendimentos anuais em patentes e ocupa o 6.º lugar no ranking de detentores de patentes nanotecnológicas nos EUA.

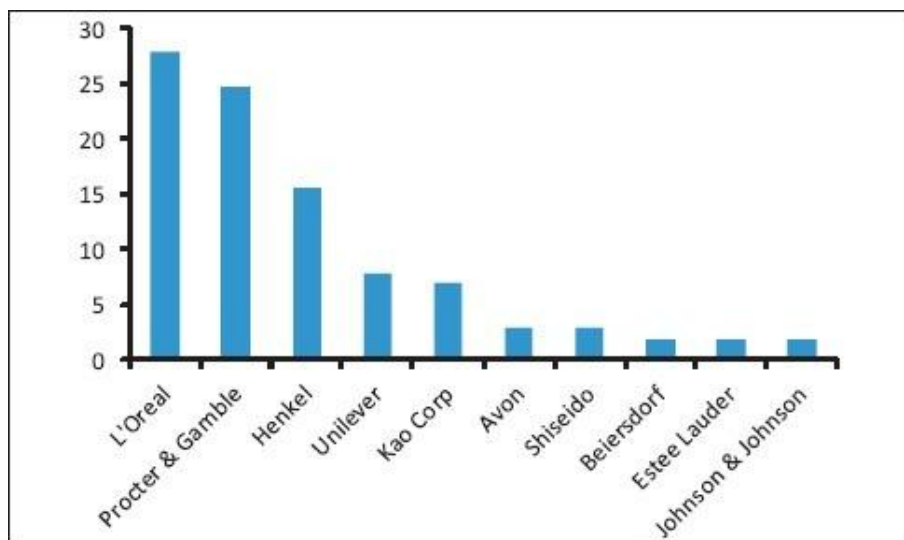


Figura 10. Ranking das empresas de cosméticos, detentoras de patentes de produtos nanotecnológicos¹⁰⁸.

Torna-se interessante, na perspectiva dos consumidores terem o conhecimento de quais os produtos que envolvem este tipo de produção inovadora.

Assim, seguem-se alguns exemplos de produtos cosméticos e também algumas avaliações comparativas da veiculação da mesma substância, por diferentes tipos de NP.

Os lipossomas foram os primeiros veículos a serem utilizados na veiculação de substâncias. Sabe-se ainda que a quantidade de produtos comercializados com base em lipossomas é já um número considerável e são sobretudo as grandes empresas cosméticas que detêm patentes de produtos desta natureza, com elevado reconhecimento a nível mundial. Algumas encontram-se descritas na tabela 2¹³².

Tabela 2. Formulações cosméticas comercializadas em sistemas lipossomais¹³².

Produto	Fabricante	Formulação /Substâncias cosmetologicamente acivas
Captura	Cristian Dior	Gel lipossomal
Efect du Soleil	L'Oréal	Agentes bronzeadores
Niosomes	Lancôme	Gliceropolieter com hidratantes
Nactosomes	Lancôme	Vitaminas
Formule Liposome Gel	Payot	Ácido hialurónico
Future Perfect Skin Gel	Estée Lauder	Vitaminas E, Palmitato de vitamina A, ceramida, fosfolípidos
Symphatic 2000	Biopharm GmbH	Palmitato vitamina A, extracto timus
Natipide 2000	Nattermann PL	Gel lipossomal
Flawless finish	Elizabeth Arden	Maquilhagem líquida
Inovita	Pharm/Apothek	Extracto timus, ácido hialurónico, vitamina E
Eye perfector	Avon	Crema calmante para irritação ocular
Aquasome LA	Nikko Chemical Co	Lipossomas com humectantes

A aplicabilidade dos sistemas nanoparticulados a nível cosmético têm especial importância para cremes hidratantes, produtos anti-envelhecimento, protectores solares e veículos para substâncias anti-acneicas⁹⁵ conforme demonstra a Tabela 3.

Tabela 3. Produtos comercializados baseados em Nanotecnologia¹⁰⁶.

Produto	Fabricante	Substância cosmetológica mente activa	Sistema nanoparticul ado	Finalidade
Revitalift	L'Oreal	Pro-Retinol A	Nanossomas	Anti-rugas
Rénergie Microlift	L'Oreal	Sílica e proteínas	Microfiltros	Hidratante anti- envelhecimento
Advanced Night	Estée Lauder		Lipossoma	Reparador celular
Platinéum	Lancôme	Hidroxipatite		Anti- envelhecimento
Radical Sponge	BioResearch		Fulereo	Anti-oxidante e anti- melanogénico
Biosome DMAE	Viafarma	DMAE	Lipossoma	Aumento elasticidade
Epiderfill	Viafarma	Ácido hialurónico	Nanoesferas	
Biosome GB	Viafarma	Ginkgo Biloba	Lipossoma	Anti-oxidante, vasodilatador, estimula a produção de elastina e colagénio
Collagen Stimulation factor MAP	Cosmetochem	Vitamina C	Nanocápsulas	Estimula produção de colagénio
Nano- Lipobelle	Mibelle Biochemistry	CoQ10, vitaminas C e E	Nanoemulsão	Previne o foto- envelhecimento, e activa o metabolismo
NanoVit nc/oA	Mibelle Biochemistry	Vitamina E	Nanoemulsão	Regenerador celular e protector UV
Lipobelle Soyagle	Mibelle Biochemistry	Isoflavona	Lipossoma	Anti-oxidante

3.4. Substâncias farmacológica e cosmetologicamente activas

Os produtos actualmente disponíveis no mercado têm como principais finalidades o descrito nas tabelas expostas. A função que cada produto exerce está directamente relacionado com as substâncias contidas na formulação. De acordo com a finalidade, é fácil prever quais as substâncias mais utilizadas nos produtos cosméticos: coenzima Q10, ácido hialurónico, dióxido de titânio e óxido de zinco. Todas as substâncias citadas requerem veiculação cuidada, uma vez que se degradam, se modificam ou têm o seu efeito diminuído, caso sejam veiculadas pelas formas farmacêuticas convencionais. É neste sentido que se torna indispensável a aplicação da Nanotecnologia na preparação de formulações cosméticas.

Embora a produção de produtos, que tenham por base a Nanotecnologia, apresente inúmeras vantagens, deve considerar-se qual o tipo de sistema nanoparticulado mais adequando a cada substância. Neste sentido, encontram-se em curso estudos comparativos para que seja avaliado qual o tipo de nanopartículas mais vantajoso para cada substância e também quais os excipientes associados, com o objectivo final e único de se conseguirem formulações mais eficazes e seguras.

3.4.1. Coenzima Q10

Gokce et al. desenvolveu um estudo pretendendo determinar qual o sistema, lipossoma ou SLN, mais adequando à veiculação de coenzima Q10. Esta substância, utilizada em preparações de aplicação tópica anti-envelhecimento, é um anti-oxidante endógeno de carácter lipídico, envolvido em processos mitocondriais, inibindo a formação de espécies reactivas de oxigénio, ROS, prevenindo, portanto, o envelhecimento. O stress oxidativo gerado pelos ROS (por exemplo causado pela incidência de radiação UV) afecta os mecanismos fisiológicos dos fibroblastos constituintes da derme. A coenzima Q10 actua ao nível dos fibroblastos, cuja função se encontra no Capítulo 1, impedindo a formação de tais substâncias e, consequentemente, evita o envelhecimento cutâneo^{133–135}. Todavia, a lipofilia deste composto constituiu um obstáculo para a permeação cutânea, pois se veiculado pelas formas convencionais poderá ficar retido ao nível do EC. Assim, torna-se indispensável recorrer a Nanotecnologia⁹³. Segundo o estudo piloto a que Gokce se propôs, a veiculação da coenzima Q10 através de lipossomas mostrou-se mais eficaz, uma vez que contrariamente às

SLN, favoreceu a proliferação celular, impedindo a acumulação de ROS e um maior efeito antioxidante¹³³.

Por outro lado, em 2005 surgiram no mercado a introdução de dois produtos, NanoRepair Q10 creme e NanoRepair Q10 serum, desenvolvidos por uma empresa alemã, Dr. Kurt Richter GmbH⁹⁵. Estes cosméticos, baseados em tecnologia NLC, demonstraram ser mais eficazes, quando comparados com a veiculação da coenzima Q10 numa emulsão O/A. Esta última revelou menor penetração na pele da coenzima, comparativamente a uma preparação de Q10 por NLC com a mesma concentração de substância¹³⁶.

3.4.2. Ácido hialurónico

O ácido hialurónico (AH) é um glucosaminoglicanos produzido pelos fibroblastos ao nível da derme. É responsável pela retenção hídrica, garantido a hidratação e organização do tecido conjuntivo. Durante o processo de envelhecimento, os fibroblastos diminuem a sua actividade de secreção e as quantidades de ácido hialurónico produzidas vão diminuindo. Por conseguinte, a pele desidrata, perde elasticidade e os espaços vazios da pele ficam por preencher originando o aparecimento de rugas. Para corrigir este défice de substância biológica, preparam-se formulações cosméticas contendo o AH, para restaurar as propriedades cutâneas. A sua aplicação não envolve riscos, uma vez que se trata de uma substância biocompatível, não induz respostas imunológicas e é biodegradável^{137,138}.

Nanopartículas de AH têm sido amplamente estudadas, nomeadamente no que respeita a propriedades reológicas¹³⁹. É utilizado como polímero, em NP's poliméricas, facto que promove a sua utilização. Como se trata de uma substância fisiológica, e portanto biocompatível e biodegradável, reúne condições quase ideais para ser aplicado¹⁴⁰.

A utilização de AH sob a forma de NP's é especialmente vantajoso, pois a sua forma a granel apresenta um tamanho de aproximadamente 50 000 nm, o que dificulta a penetração cutânea. A diminuição do tamanho de partícula vai facilitar a absorção tópica¹⁴¹.

3.4.3. Dióxido de Titânio (TiO₂) e Óxido de Zinco (ZnO)

O TiO₂ e ZnO são compostos inorgânicos utilizados frequentemente em protectores solares de origem minerais. A sua empregabilidade neste tipo de preparação é geralmente combinada, visto que o TiO₂ é mais eficaz na retenção de radiação UVB, enquanto o ZnO absorve maioritariamente a radiação UVA, obtendo-se protecção em largo espectro.

A radiação UV classifica-se em três tipos de acordo com o comprimento de onda: UVA, que se diferencia em UVA-1 340 a 400 nm e UVB-2 320-340nm; UVB emite radiação com c.d.o. compreendido entre 290-320 nm e radiação UVC (100 – 90 nm) maioritariamente retida pela estratosfera, pois comprimentos de onda inferiores a 242 nm são absorvidos pelo oxigénio presente na referida camada da atmosfera. Por este motivo, a radiação UVC não constitui preocupação, no que respeita a incorporação de substâncias para protecção da pele¹⁴².

É reconhecido que a exposição à radiação UV induz a inúmeros efeitos nocivos no organismo como queimaduras solares, fotoenvelhecimento, fotoimunossupressão e fotocarcinogénese.

A radiação UVB é responsável pelas reacções agudas como as queimaduras e induz a secreção de vitamina D. Por sua vez, o fotoenvelhecimento provocado pela formação de ROS, deriva da incidência da radiação UVA^{143,144}.

Actualmente, já se considera vantajoso utilizar produtos formulados com compostos inorgânicos, visto que os compostos orgânicos são menos eficazes uma vez que absorvem a radiação em vez de a reflectirem, o que propicia a formação de ROS. A principal preocupação com estes compostos está relacionada com a possível fotossensibilização e irritação que podem provocar na pele¹⁴⁵.

Inicialmente estes compostos eram veiculados na forma micronizada, o que se revelou pouco estético devido à opacidade inerente a estas substâncias, quando aplicadas pela formação de uma película visível de cor branca. Com o surgimento de nanocosméticos, tornou-se possível obter formulações de agradável aplicação, visto que o ZnO e TiO₂ se veiculados em pequenas dimensões deixam de ser visíveis após aplicação¹⁴⁶.

Relativamente à segurança de utilização das referidas moléculas na forma de NP, levantam-se algumas questões que se prendem com o facto de não existirem ainda estudos

conclusivos que demonstrem que as mesmas não se tornam nocivas quando aplicadas em partículas de tamanho reduzido.

Foi neste contexto que surgiram e decorrem ainda estudos que pretendem determinar se os referidos compostos inorgânicos detêm algum tipo de toxicidade para o organismo humano. Assim, a FDA classificou o ZnO como composto reconhecido como seguro (GRAS) e TiO₂ como substância segura a ser utilizada nas indústrias alimentar e farmacêutica¹⁴⁷.

No entanto, estudos recentes suscitam a possibilidade da mesma substância desempenhar efeitos biológicos e físicos distintos, dependendo do tamanho da partícula em que se encontram¹⁴⁸.

As formulações que contêm este tipo de compostos, estão naturalmente associadas à exposição solar. É por isso importante considerar que uma vez que as radiações UVB provocam alterações na integridade do EC. Sob a forma de NP, o TiO₂ e o ZnO têm maior facilidade em atingir as camadas mais profundas da pele e até uma possível absorção sistémica não desejável^{142, 149}. Numa outra perspectiva, a utilização das substâncias nanoparticuladas viabiliza a formação de um filme sobre a pele, cobrindo a superfície cutânea na sua totalidade, que reflecte a maior parte da radiação incidente¹⁴⁵.

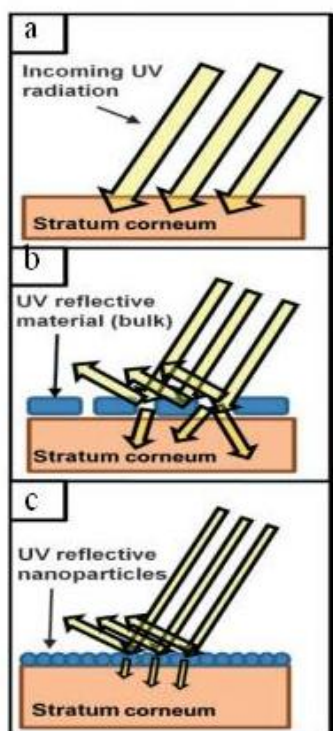


Figura 9. a) Penetração da radiação UV no EC; b) EC coberto por substância protectora, como por exemplo o ZnO, onde parte da radiação é reflectida e uma outra parte absorvida; c) EC coberto por substância protectora, como ZnO, em partículas de tamanho nanométrico que permite a reflexão da maior parte da radiação que incide, diminuindo a quantidade de radiação absorvida¹⁴⁵.

Discussão

Capítulo IV

4. Discussão

Verifica-se uma elevada preocupação por parte da população no melhoramento do seu aspecto físico. A pele sendo o órgão mais externo é responsável por transmitir a terceiros, a imagem de cada indivíduo. Os cuidados com este órgão, em mantê-lo ou corrigir possíveis imperfeições é algo que se tem imposto pois os consumidores de produtos cosméticos têm-se revelado cada vez mais exigentes com a eficácia de tais produtos.

As indústrias farmacêuticas e cosméticas sentiram a necessidade de desenvolver produtos altamente diferenciados, cujo resultado se revele positivo, satisfazendo o consumidor final. A Nanotecnologia, com suas técnicas inovadoras, demonstra-se promissora nestas áreas, onde já se obtiveram muito bons resultados. A Nanotecnologia vinculou-se na área farmacêutica, onde o alvo a alcançar pelas substâncias depende da patologia a tratar. Na cosmética, pretende-se um efeito superficial ou ainda para alterar a função barreira do órgão, tendo sempre presente que a absorção sistémica de tais produtos deve ser diminuta ou praticamente inexistente.

Neste sentido, observou-se que a empregabilidade da Nanotecnologia ao nível da medicina torna-se altamente vantajosa, uma vez que permite manipular substâncias e estruturas biológicas, introduzindo as alterações desejáveis para obtenção do efeito pretendido.

Contudo, o manuseamento e utilização de partículas invisíveis suscitam algumas questões no que respeita aos impactos ambiental, ético e económico, que se pode revelar negativo.

4.1. Impacto ambiental

A aplicação nanotecnológica na saúde levanta questões de segurança, que implica o desenvolvimento de investigações sobre o risco associado à exposição de nanomateriais. A exposição considera-se pela utilização directa dos produtos existentes, pela proximidade das pessoas a nanomateriais, cuja actividade laboral assim o exija, e também pelo impacto ambiental a nível global.

O risco humano implícito está intimamente relacionado com Nanotoxicidade, que se pretende prever e prevenir. Contudo, e apesar de realizados inúmeros estudos exaustivos com o objectivo de determinar o risco associado, não foi ainda possível clarificar exactamente quais os possíveis efeitos nocivos que possam advir. Verificou-se que os efeitos tóxicos agudos causados por nanomateriais apresentam baixo índice de ocorrência. Porém, não existe consenso por parte dos investigadores e entidades responsáveis no que respeita a esta temática^{86,150,151}.

Existe uma grande polémica por parte da comunidade científica, pois alguns investigadores afirmam que a aplicação de nanomateriais na medicina é prejudicial, devido à facilidade com que estas penetram nas estruturas biológicas e à sua elevada reactividade. Contudo, alguns investigadores defendem a sua utilização e exploração científica, visto que as vantagens podem ser superiores aos riscos, quando ponderada a relação risco/benefício^{127,152}.

É importante considerar as características e tipo de NP, uma vez que estas podem determinar o benefício e/ou risco. A título de exemplo, suspeita-se que a inalação de partículas de dióxido de titânio¹⁵³, pode desencadear problemas respiratórios, contrariamente à sua utilização tópica, aparentemente inócua, embora se verifique acumulação ao nível dos folículos pilosos¹⁵⁴. É assim possível inferir que não se deve generalizar o conceito de Nanotoxicidade como risco absoluto e sim permitir e investir num desenvolvimento cauteloso da Nanomedicina.

De frisar também que a exposição a partículas de dimensões nanométricas não é de todo algo recente, pois as populações vivem com este tipo de substâncias desde sempre.

4.2. Impacto ético

Inevitavelmente todas as inovações científicas aplicadas na medicina levantam questões éticas, pois podem pôr em causa a qualidade de vida, a dignidade e até mesmo a vida das pessoas, que vão usufruir do resultado de tais avanços.

Todas as implementações conseguidas, como novos métodos de diagnóstico, implantes, estruturas que induzem alterações fisiopatológicas, surgimento de novas moléculas com actividades terapêutica ou cosmética, assim como a exploração da veiculação de moléculas já conhecidas, requerem várias fases de estudo prévias à sua comercialização. No

entanto, para que os resultados se demonstrem fiáveis é imperativo recorrer a modelos *in vivo*, onde seja possível determinar a eficácia e segurança.

Numa fase inicial, as experimentações recorrem a animais, escolhidos de acordo com critérios estabelecidos, onde se evidencia a obrigatoriedade de cumprir determinados requisitos legais.

Posteriormente, numa fase mais avançada utilizam-se pessoas com características desejadas para o efeito do que está a ser avaliado. Mais uma vez, nesta fase surgem inúmeras questões éticas que actualmente já se encontrem regulamentadas. Todavia, existe muita controvérsia nas opiniões sobre este tema¹⁵⁵.

Todas as inovações tecnocientíficas do âmbito medicinal devem ser sujeitas a avaliações rigorosas, para que se façam cumprir requisitos éticos, legais e sociais. Devem identificar-se precocemente as possíveis questões éticas que se relacionem com a inovação que esteja na eminência de surgir, de forma a evitar problemas futuros.

As condições de avaliação devem ser estabelecidas com extremo rigor e respeitar alguns princípios descritos por Boisseau et al.:

- Não instrumentalização: condição ética que não permite a utilização dos indivíduos como um meio mas sim como um fim específico e próprio;
- Privacidade: o indivíduo tem direito à sua privacidade e esta não pode jamais ser invadida;
- Não discriminação: igualdade de direitos e tratamento, com excepção para situações que justifiquem diferença de tratamento no que respeita à distribuição de recursos de saúde;
- Consentimento informado: os doentes/consumidores não podem ser expostos ao tratamento ou pesquisa, sem que sejam previamente esclarecidos e consentirem posteriormente a sua inclusão na situação proposta;
- Equidade: o acesso aos benefícios deve ser generalizado a todos os indivíduos;
- Princípio da preocupação: dever moral de avaliação contínua do risco, principalmente, no que se refere a impactos imprevisíveis¹⁵⁵.

4.3. Impacto económico

Os custos associados ao desenvolvimento da Nanomedicina e Nanocosmética são enormes. A implementação de novos produtos, fármacos ou sistemas “nano” envolve estudos para avaliar viabilidade de moléculas e a sua descoberta, instrumentos tecnológicos que permitam efectuar as respectivas experiências e estudos piloto para determinar qual a actividade, eficácia e segurança.

A obtenção de patentes por parte da indústria para a implementação comercial está sujeita a um custo elevado, motivo pelo qual se observa que as maiores empresas vinculadas no mercado são aquelas as que têm mais produtos patenteados.

Consequentemente, os produtos de tais investimentos apresentam-se no mercado a um custo elevado para o consumidor final, o que pode condicionar limitar o seu acesso e aquisição.

A entidade *Consumer Products Inventory* publicou recentemente uma lista onde constam cerca de 1300 produtos produzidos com base em Nanotecnologia, fabricados por cerca de 600 empresas em 30 países¹⁵³.

Em 2004, a *European Commission* recolheu e publicou os valores investidos em Nanotecnologia e Nanomedicina nos respectivos países: Europa: 1 bilhão de euros; Japão: 400 milhões de dólares em 2001e 800 milhões em 2003; EUA: 750 milhões de dólares em 2003 e estima-se um investimento de 3,7 bilhões de dólares de 2005 a 2008 e, finalmente, Reino Unido: 45 milhões de libras por ano de 2003 a 2009¹⁵⁶.

Conclusão

A Nanotecnologia é a ciência multidisciplinar emergente do presente século, embora o início do seu desenvolvimento remeta para o século passado. É, por enquanto, o desconhecido com ofertas promissoras sobretudo na saúde onde as expectativas impostas são elevadas.

Deve investir-se nesta área até mesmo para quantificar os aspectos negativos que não se encontram bem esclarecidos. Os estudos inconclusivos, respeitantes a muitas aplicações e ao nível da toxicologia, exigem o desenvolvimento de estudos exaustivos que permitam obter maiores conhecimentos.

Embora todos os benefícios já oferecidos pela sua prática, a Nanotecnologia pode também vir a traduzir-se numa ilusão, pois os seus contornos e limitações não estão devidamente delineados. O estabelecimento de conceitos universais e normativas respeitantes a este tema devem ser estabelecidos, visto que se tornará mais fácil comunicar e trocar conhecimentos, respeitantes ao tema se este se encontrar uniformizado.

Bibliografia

1. Demetrio, P. & Anaya, M. NANOTECNOLOGÍA : arte de manipular la materia átomo por átomo. (1959).
2. Endo, Morinobu; Hayashi, Takuaya; Kim Yoong Ahm; Terrones, Mauricio; Dresselhaus, M. S. Applications of carbon nanotubes in the twenty-first century. *Philos. Transactions R. Soc.* **362**, 2223–2238 (2004).
3. DeLouise, L. a. Applications of nanotechnology in dermatology. *J. Invest. Dermatol.* **132**, 964–75 (2012).
4. Robichaud, CO; Uyar, AE; Darby, M. et al. Estimates of upper bounds and trends in nano-TiO₂ production as a basis for exposure assessment. *Env. Sci Technol* **43**, 4227–4233 (2009).
5. Nanotechnology Commercial Organizations. Nanowerk. <http://www.nanowerk.com/nanotechnology/nanomaterial/Commer.> (2010).
6. Tomellini, R., Faure, U. & Panze, O. Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for NanoMedicine. *Eur. Technol. Platf. NanoMedicine Nanotechnol. Heal.* (2005).
7. Rossi-Bergmann, B. Ciência e Cultura - A nanotecnologia da saúde para além do determinismo tecnológico. (2008).
8. Uskoković, V. Entering the era of nanoscience: time to be so small. *J. Biomed. Nanotechnol.* **9**, 1441–70 (2013).
9. Kevin Berman, M. Capas de la piel MedlinePlus enciclopedia médica ilustración. *Atlanta Cent. Dermatologic Dis.* (2013).
10. Desai, P., Patlolla, R. R. & Singh, M. Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery. *Mol. Membr. Biol.* **27**, 247–59 (2010).
11. Campo, Patricia; Mercúrio, D. Pharmacology and the skin. **66**, 15–21 (2009).
12. Menon GK, K. A. Barrier Functions of Human Skin: A Holistic View. *Skin Pharmacol Physiol.* 178 – 189 (2009).
13. Desotelle, J. a, Wilking, M. J. & Ahmad, N. The circadian control of skin and cutaneous photodamage. *Photochem. Photobiol.* **88**, 1037–47
14. Pele. at <<http://www.webmd.com/skin-problems-and-treatments/picture-of-the-skin>>
15. Kanikkannan, N., Kandimalla, K., Lamba, S. S. & Singh, M. Structure-activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Curr. Med. Chem.* **7**, 593–608 (2000).

16. Heather Brannon, M. Skin - Anatomy - Skin Layers. (2007).
17. Gomes, J.. *Dermatologia*. 30 (2005).
18. Cunha, A. Proença; Silva, Alda Pereira; Roque, O. R. C. E. “*Plantas e produtos vegetais em cosmética dermatologia*.”17–32 (2004).
19. Rosado, C., Raimundo, H. & Rodrigues, L. M. Acerca da Medição da Hidratação “profunda ” da Pele About “ Deep ” Skin Hydration Measurement. 65–75 (2009).
20. Madison, K. C. Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *J. Invest. Dermatol.* **121**, 131–144 (2003).
21. Rosado, C., Ferreira, J., Pinto, P. C. & Rodrigues, L. M. Skin Barrier Function Evaluation by Bi-compartmental Analysis of TEWL Dynamical Measurements : Validation of New Analytical Conditions. 183–189 (2012).
22. Parra-Juez, J. L. et al. Ciência Cosmética - Bases Fisiológicas e critérios prácticos. *Ed. Cons. Gen. Colegios Of. Farm.* (1995).
23. Pinnagoda, J. et al. *Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement*. 164–178 (1990).
24. Firooz, A. et al. Variation of Biophysical Parameters of the Skin with Age. *Sci. World J.* article ID–386936), 5 pages (2012).
25. Matthias Förster, Marie-Alexandrine Bolzinger, Hatem Fessi, S. B. Topical delivery of cosmetics and drugs. Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. *Eur. J. Dermatology* **19**, (2009).
26. Padula C, Nicoli S, Aversa V, Colombo P, Falson F, Pirot F, S. P. Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery. *Eur. J. Dermatology* **17**, 309–12 (2007).
27. Barry, B. *Libertação Transdérmica de Fármacos*. *Aut. M.E.* 504–536 (2005).
28. BH, B. Breaching the skin Barrier to Drugs. *Nat Biotechnol* **22**, 165–167 (2004).
29. Trommer H, N. R. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. 19:106–121 (2006).
30. Hadgraft, J. Modulation of the barrier function of the skin. *Medw. Sci.* **14**, 72–81 (2001).
31. Trommer H, N. R. Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration. *Ski. Pharmacol Physiol* **19**, 106–121 (2006).
32. Fortenbach, BS, Maibach, H. Role of Physical Chemical Properties in Drug Relay into Skin Compartments. *Skin Pharmacol. Physiol.* **21**,

33. Otto A, du Plessis J, W. J. Formulation effects of topical emulsions on transdermal and dermal delivery. (2009).
34. Henk Swarta, Jaco C. Breytenbach; Jonathan Hadgraftb, J. du P. Synthesis and transdermal penetration of NSAID glycoside esters. (2005).
35. Silva, J.A.; Apolinário, A.C.; Souza, M.S.R., Damasceno, B.P.G.L., Medeiros, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *J. Basic Appl. Pharm. Sci.* **31**, 125–131 (2010).
36. Wokovich AM, Prodduturi S, Doub WH, Hussain AS, B. L. Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *Eur J Pharm Biopharm* **64**, 1–8 (2006).
37. Chorilli M, Brizante AC, Rodrigues CA, S. H. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. *Rev Bras Farm.* **88**, 7–13 (2007).
38. Bos JD, M. M. The 500 dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* **9**, 165–9 (2000).
39. Oliveira, R. Desenvolvimento, formulação e avaliação de sistemas de libertação transdérmica incorporando sistemas ternários de complexação (fármaco/ciclodextrina/polímero). *Univ. Porto, Tese* (2008).
40. Prista, L. Nogueira; Alves, A. Correia; Morgado, Rui; Lobo, J. S. *Tecnologia Farmacêutica*. vol.II, 1402 (2012).
41. Barel, André O.; Paye, Marc; Maibach, H. I. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*. (2009).
42. Schmid-Wendtner MH, K. H. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Ski. Pharmacol Physiol* **19**, 296–302 (2006).
43. Skoog, Douglas A.; West, Donald M.; Holler, F. James; Crouch, S. R. *Fundamentos de Química Analítica*. 222–223 (1998).
44. Berner B, Wilson DR, Guy RH, Mazzenga GC, Clarke FH, M. H. The relationship of pka and acute skin irritation in man. *Pharm Res.* **5**, 660–663 (1988).
45. Berner BWD, Steffens RJ, Mazzenga GC, Hinz R, Guy RH, M. H. The relationship between pka and skin irritation for a series of basic penetrants in man. *Fundam Appl Toxicol* **15**, 760–766 (1990).
46. Mangia A, Andersen PH, Berner B, M. H. High dissociation constants (pKa) of basic permeants are associated with in vivo skin irritation in man. *Contact Derm* **34**, 237–242 (1996).
47. Andersen PH, Nangia A, Bjerring P, M. H. hemical and pharmacologic skin irritation in man. *Contact Derm.* **25**, 283–289 (1991).

48. Paudel, K. S. *et al.* Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Ther. Deliv.* **1**, 109–131 (2010).
49. Potts RO, G. R. *Predicting skin permeability.* *Pharm Res* 663 (1992).
50. Benson, H. Transdermal drug delivery: Penetration enhancement techniques. *Curr Drug Deliv* **2**, 23–33 (2005).
51. Fluhr JW, Darlenski R, S. C. Glycerol and the skin: Holistic approach to its origin and functions. *Br J Dermatol* **159**, 23–34 (2008).
52. Rawlings, A. Sources and role of stratum corneum hydration. *Ski. Barrier* 399–425 (2006).
53. Chrit L, Bastien P, Sockalingum G, Batisse D, Leroy F, Manfait M, H. C. An in vivo randomized study of human skin moisturization by a new confocal raman fiber-optic microprobe: Assessment of a glycerol-based hydration cream. *Ski. Pharmacol Physiol* **19**, 207–15 (2006).
54. Rawlings, A. Trends in stratum corneum research and the management of dry skin conditions. *Eur. J. Dermatology* **25**, 63–95 (2003).
55. Rehfeld SJ, Plachy WZ, Hou SY, E. P. Localization of lipid microdomains and thermal phenomena in murine stratum corneum and isolated membrane complexes: An electron spin resonance study. *J Invest Dermatol* **95**, 217 (1990).
56. Anigbogu ANC, Williams AC, Barry BW, E. H. Fourier transform raman spectroscopy of interactions between the penetration enhancer dimethyl sulfoxide and human stratum corneum. *Int J Pharm* **125**, 265 (1995).
57. Karande P, Jain A, Ergun K, Kispersky V, M. S. Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA* **102**, 4688–4693 (2005).
58. Schmid-Wendtner MH, K. H. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Ski. Pharmacol Physiol* **19**, 296–302 (2006).
59. Hurkmans JF, Bodde HE, Driel LM, Doorne HV, J. H. Skin irritation caused by transdermal drug delivery systems during long-term (5 days) application. *Br J Dermatol* **112**, 461–467 (1985).
60. Zhao Y, Moddarese M, Jones SA, B. M. A dynamic topical hydrofluoroalkane foam to induce nanoparticle modification and drug release. *Eur J Pharm Biopharm* **72**, (2009).
61. Silva JA, Santana DP, Bedor DGC, Borba VFC, L. A. e E. E. Estudo de liberação e permeação In Vitro do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. *Quím. Nov.* **32**, (2009).

62. Samah, Abu; Heard, C. Topically applied KTTKS: a review. *Int J Cosmet Sci.* **33**, 483–90 (2011).
63. Daniels, R. Resumo A nanotecnologia foi introduzida nas áreas farmacêutica e cosmética, com o propósito de possibilitar o desenvolvimento de sistemas de veiculação de substâncias e para a otimização das formulações já existentes. As preparações de aplicação tópica t. *Ski. Care Forum* (2004).
64. Sahoo, S. K.; Parveen, S.; Panda, J. J. The present and future of nanotechnology in human health care. *Elsevier* **3**, 20–31 (2007).
65. Morante, N. A Brief History of Nanotechnology. *SpecialChem* (2007).
66. Nanotechnology in Cosmetic and Personal Care Industry. *carefair*
67. Basavaraj, K. H. Nanotechnology in Medicine and Relevance to Dermatology: Present Concepts. *Indian J Dermatol* **57**, 169–174 (2012).
68. Basavaraj, K. H. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: present concepts. *Indian J. Dermatol.* **57**, 169–74 (2012).
69. Medvedeva NV, Ipatova OM, I. I. Nanobiotechnology and nanomedicine: Biochemistry (Moscow) supplemental series. *B. Biomed Chem* **1**, (2007).
70. Jain, K. Role of nanobiotechnology in developing personalized medicine for cancer. *Technol Cancer Res Treat* **4**, (2005).
71. Jain, K. The role of nanobiotechnology in drug discovery. *Drug Discov Today* **10**, (2005).
72. Pereira, R., Julianto, T., Yuen, K. & Majeed, A. B. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de eudragit L100 preparadas pela técnica de nanomoagem húmida para posterior incorporação de compostos bioactivos Development and characterization of eudragit L100 nanoparticles prepared by wet. 117–131 (2010).
73. Kamaly, N., Xiao, Z., Valencia, P. M., Radovic-Moreno, A. F. & Farokhzad, O. C. Targeted polymeric therapeutic nanoparticles: design, development and clinical translation. *Chem. Soc. Rev.* **41**, 2971–3010 (2012).
74. Nanocápsulas e Nanoesferas. <http://www.cienciasparalelas.com.br/nanotecnologia-e-suas-aplicacoes/>
75. Morachis, José M. Morachis; Mahmoud, Enas A.; Almutairi, A. Physical and Chemical Strategies for Therapeutic Delivery by Using Polymeric Nanoparticles. *Pharmacol Rev.* **64**, 505–519 (2012).
76. Sanjeev Gupta, Radhika Bansal, Sunita Gupta, Nidhi Jindal, A. J. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol Online* **4**, 267–272 (2013).

77. Bryszewska, B. K. M. Dendrimers: properties and applications. *Acta Biochim. Pol.* **48**, (2001).
78. Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H. & Car, H. Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacol. Rep.* **64**, 1020–37 (2012).
79. Caminade AM, L. R. Majoral JP: Characterization of dendrimers. *AdvDrug. Deliv. Rev.* **57**, 2130–2146 (2005).
80. Yavuz B, Pehlivan SB, U. N. Dendrimeric systems and their applications in ocular drug delivery. *ScientificWorldJournal* (2013).
81. D'Emanuele A, A. D. Dendrimer-drug interactions. *AdvDrug. Deliv. Rev.* **57**, (2005).
82. Menjoge, AR; Kannan, RM; Tomalia, D. Dendrimer-based drug and imaging conjugates: design considerations for nanomedical applications. *Drug Discov Today* **15**, (2010).
83. Silva R, Ferreira H, C.-P. A. Sonoproduction of liposomes and protein particles as templates for delivery purposes. *Biomacromolecules* **12**, (2011).
84. Doll, Tais A. P. F.; Raman, Senthilkumar; Dey, Raja; Burkhard, P. Nanoscale assemblies and their biomedical applications. *J R Soc Interface* **10**, (2013).
85. Bangham, A. Surrogate cells or Trojan horses. The discovery of liposomes. *Bioessays* **17**, 1081–1088 (1995).
86. Papakostas, D., Rancan, F., Sterry, W., Blume-Peytavi, U. & Vogt, A. Nanoparticles in dermatology. *Arch. Dermatol. Res.* **303**, 533–50 (2011).
87. Monteiro, Mariana B.; Ozzetti, Rafael Antônio; Vergnanini, André Luiz; Brito-Gitirana, Lycia; Volpato, Nadia; Freitas, Zadia; Ricci-Júnior, Eduardo; Santos, E. Evaluation of octyl p-methoxycinnamate included in liposomes and cyclodextrins in anti-solar preparations: preparations, characterizations and in vitro penetration studies. *Int J Nanomedicine* **7**, 3045– 3058 (2012).
88. Betz G, Aeppli A, Menshutina N, L. H. In vivo comparison of various liposome formulations for cosmetic application. *Int J Pharm.* **296**, 44–54 (2005).
89. Mukherjee B, Padra B, Layek B, M. A. Sustained release of acyclovir from nanoliposome and nanoniosomes: an in vitro study. *Int J Nanomed* **2**, 213–225 (2007).
90. Elsayed MM, Abdallah OY, Naggar VF, K. N. Lipids vesicles for skin delivery of drugs: reviewing three decades of research. *Int J Pharm.* **332**, 1–16 (2007).
91. Antunes, C. Lipossomas e as suas aplicações na actualidade. *Univ. Évora - Dep. Química* 1–3

92. Wu, X.; Guy, R. H. Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* **19**, (2009).
93. Teeranachaideekul, V.; Souto, E. B. . J. & V.B.; Muller, R. H. . Cetyl palmitate-based NLC for topical delivery of Coenzyme Q(10) - development, physicochemical characterization and in vitro release studies. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **67**, 141–148 (2007).
94. Pople, P.V. and Singh, K. K. Development and evaluation of topical formulation containing solid lipid nanoparticles of vitamin A. *AAPS PharmSciTech* **7**, (2006).
95. Ller, E. B. S. and R. H. M. Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLNR , NLCR). *Int. J. Cosmet. Sci.* **30**, 157–165 (2008).
96. Dingler, A., Blum, R.P., Niehus, H., Müller, R.H., Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLNTM/LipopearlsTM)– a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *J Microencapsul.* **16**, 751–767 (1999).
97. Patravale, V. B.; Mandawgade, S. D. Novel cosmetic delivery systems: an application update. *Int. J. Cosmet. Sci.* **30**, 19–33 (2008).
98. Dingler, A.; Hildebrand, G.; Niehus, H. . M. & R.H. Cosmetic anti-aging formulation based on vitamin E-loaded SLNs. *Proc. Int. Symp. Control Rel. Bioact. Mater* **25**, 433 (1998).
99. Mariani, E., Bargagna, A., Longobardi, M., N. & C., Rizzetto, R. and Dorato, S. Synthesis of ethylammonium iodides of omega-dialkylaminoethyl ethers of 5-(arylmethylene)-1,3,3-trimethyl-2-oxabicyclo [2.2.2.] octan-6-hydroxyimines as potential cosmetic ingredients. *Boll. Chim. Farm.* **135**, 335–341 (1996).
100. Wissing SA, M. R. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN. *Int J Pharm* **254**, 65 (2003).
101. Wissing, S.A. and Muller, R. H. The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity - in vitro study. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **56**, 67–72 (2003).
102. SLN.
http://www.google.pt/imgres?biw=1280&bih=631&tbn=isch&tbnid=10KnFwEikg7ieM%3A&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.medscape.com%2Fviewarticle%2F734055_3&docid=2eHpadYA4l0F1M&imgurl=http%3A%2F%2Fimg.medscape.com%2Farticle%2F734%2F055%2F734055-fig3.jpg&w=656&h=600&ei
103. Müller, R.H. and Dingler, A. The next generation after the liposomes: solid lipid nanoparticles (SLN, Lipopearls) as dermal carrier in cosmetics. *Eurocosmetics* **7 8**, 18–26 (1998).
104. Uner, M., Wissing, S.A., Yener, G. and Muller, R. H. Skin moisturizing effect and skin penetration of ascorbyl palmitate entrapped in solid lipid nanoparticles (SLN) and

- nanostructured lipid carriers (NLC) incorporated into hydrogel. *Pharmazie* **60**, 751–755 (2005).
105. Dingler, A., Blum, R.P., Niehus, H., Muller, R. H. and & Gohla, S. Solid lipid nanoparticles (SLN/Lipopearls)-a pharmaceutical and cosmetic carrier for the application of vitamin E in dermal products. *J. Microencapsul* **16**, 751–767 (1999).
 106. Beck, Rui; Guterres, Silvia; Pohlmann, A. *Nanocosmetics and Nanomedicines*. (2011).
 107. Rigo, C. *et al.* Active silver nanoparticles for wound healing. *Int. J. Mol. Sci.* **14**, 4817–40 (2013).
 108. Raj, Silpa; Shoma, Jose; Sumod, U. S.; Sabitha, M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *J Pharm Bioallied Sci.* **4**, 186–193 (2012).
 109. Sonnevile-Aubrun O, Simonnet JT, L. F. Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Adv Colloid Interface Sci.* **20**, 108–09 (2004).
 110. Özgün, S. Nanoemulsions in Cosmetics. *Anadolu Univ.* (2013).
 111. Xinlin Yang, 1 Ali Ebrahimi, 1 Jie Li, 1, 2 and Quanjun Cui. Fullerene–biomolecule conjugates and their biomedical applications. *Int J Nanomedicine* **9**, 77–79 (2014).
 112. Mashino, S. N. T. Water-soluble Fullerene Derivatives for Drug Discovery. *J Nippon Med Sch.* **79**, (2012).
 113. Madani, S. Y., Mandel, A. & Seifalian, A. M. A concise review of carbon nanotube's toxicology. *Nano Rev.* **4**, 1–14 (2013).
 114. Aulenta F, Drew MG, Foster A, Hayes W, Rannard S, Thornthwaite DW, Y. T. Fragrance release from the surface of branched poly (amide)s. *Molecules* **10**, 81–97 (2005).
 115. Ng SH, Woi PM, Basri M, I. Z. Characterization of structural stability of palm oil esters-based nanocosmeceuticals loaded with tocotrienol. *J Nanobiotechnology*. 11–27 (2013).
 116. Takahashi M, Kitamoto D, Asikin Y, Takara K, W. K. Liposomes encapsulating Aloe vera leaf gel extract significantly enhance proliferation and collagen synthesis in human skin cell lines. *J Oleo Sci* **58**, (2009).
 117. Šimundić M, Drašler B, Šuštar V, Zupanc J, Štukelj R, Makovec D, Erdogmus D, Hägerstrand H, Drobne D, K.-I. V. Effect of engineered TiO₂ and ZnO nanoparticles on erythrocytes, platelet-rich plasma and giant unilamellar phospholipid vesicles. *BMC Vet Res* (2013).
 118. Song, C. and Liu, S. A new healthy sunscreen system for human: solid lipid nanoparticles as carrier for 3,4,5-trimethoxybenzoylchitin and the improvement by adding Vitamin E. . *Int. J. Biol. Macromol.* **36**, 116–119 (2005).

119. Jee JP, Lim SJ, Park JS, K. C. Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm* **63**, 134:9 (2006).
120. Mayer, P. . *Microencapsulation technologies*. 17–22 (PCHI, 2008).
121. Desai, N. Challenges in Development of Nanoparticle-Based Therapeutics. *AAPS J.* **14**, 282–285 (2012).
122. Moghimi SM, S. J. Stealth liposomes and long circulating nanoparticles: critical issues in pharmacokinetics, opsonization and protein-binding properties. *Prog Lipid Res.* **42**, 463–478 (2003).
123. Sadrieh N, Wokovich AM, Gopee NV, Zheng J, Haines D, Parmiter D, Siitonen PH, Cozart CR, Patri AK, M. S. et al. Lack of Significant Dermal Penetration of Titanium Dioxide from Sunscreen Formulations Containing Nano- and Submicron-Size TiO₂ Particles. *Toxicol Sci.* 156–166 (2010).
124. Tyner KM, Wokovich AM, Doub WH, Buhse LF, Sung L-P, Watson SS, S. N. Comparing methods for detecting and characterizing metal oxide nanoparticles in unmodified commercial sunscreens. *Nanomed.* 145–159 (2009).
125. Popov AP, Lademann J, Priezzhev AV, M. R. Effect of size of TiO₂ nanoparticles embedded into stratum corneum on ultraviolet-A and ultraviolet-B sun-blocking properties of the skin. *J Biomed Opt.* (2005).
126. Tyner KM, Wokovich AM, Godar DE, Doub WH, S. N. The state of nano-sized titanium dioxide (TiO₂) may affect sunscreen performance. *Int J Cosmet Sci.* 234–244 (2011).
127. Ai, J. et al. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int. J. Nanomedicine* **6**, 1117–27 (2011).
128. Nasir, A. Nanodermatology: A Glimpse of Caution Just Beyond the Horizon - Part II. *Adnan Nasir, MD*
129. Bennat C, M.-G. C. Skin penetration and stabilization of formulations containing microfine titanium dioxide as physical UV filter. *Int J Cosmet Sci* **22**, (2000).
130. Nanomaterials, Sunscreens and Cosmetics: Small Ingredients Big Risks. *Friends Earth Rep.* (2006).
131. Legislação de produtos cosméticos. *www.infarmed.pt*
132. LASIC, D. D. . Applications of Liposomes. *Elsevier Sci. B.V.* (1995).
133. Gokce, Evren H.; Korkmaz, E. et al. . A comparative evaluation of coenzyme Q10-loaded liposomes and solid lipid nanoparticles as dermal antioxidant carriers. *Int J Nanomedicine* 5109–5117 (2012).

134. Lenaz G, Fato R, Formiggini G, G. M. The role of Coenzyme Q in mitochondrial electron transport. *Mitochondrion* **7**, (2007).
135. Muta-Takada K, Terada T, Yamanishi H, et al. Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. *Biofactors* **35**, 435–441 (2009).
136. Muller, R. H.; Petersen, R. D. ; Hommoss, A.; Pardeike, J. . nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **59**, 522–530 (2007).
137. Hedén, P., Sellman, G., von Wachenfeldt, M., Olenius, M. & Fagrell, D. Body shaping and volume restoration: the role of hyaluronic acid. *Aesthetic Plast. Surg.* **33**, 274–82 (2009).
138. Hyaluronic acid for skin care. at
<<http://www.nanotokin.com/downloads/hyaluronicacid.pdf>>
139. Fakhari A, Phan Q, Thakkar SV, Middaugh CR, B. C. Hyaluronic acid nanoparticles titrate the viscoelastic properties of viscosupplements. *Langmuir* (2013).
140. Fakhari, A. Biomedical Application of Hyaluronic Acid Nanoparticles. (2012).
141. Nanodermatology: A Bright Glimpse just Beyond the Horizon - Part I. at
<http://www.medscape.com/viewarticle/728956_2>
142. Threes G Smijs, Threes G. Smijs; Pavel, S. Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: focus on their safety and effectiveness. *Nanotechnol Sci Appl. 2011* **4**, 95–112 (2011).
143. FR., G. Adverse effects of sunlight on the skin. *Ned Tijdschr Geneesk* **142**, 620–625 (1998).
144. Lehmann, P. . Sun exposed skin disease. *Clin Dermatol.* **29**, 180–188 (2011).
145. Morabito, k.; Shapley, N. C.; Steeley, K. G.; Tripathi, A. Review of sunscreen and the emergence of non-conventional absorbers and their applications in ultraviolet protection. *Int. J. Cosmet. Sci.* **33**, 385–390 (2011).
146. Steven, Q.; Wang, MD; Ian, R. T. Photoprotection in the Era of Nanotechnology. *Elsevier Sci. B.V.* **30**, 210–213 (2011).
147. FDA. Sunscreen Drug Products for Over-the-Counter Human Use; Amendment to the Tentative Final Monograph; *Enforc. Policy. Fed. Regist.* **63**, 56584–56589 (1998).
148. Li, J. X. Y. T. H. Distinct biological effects of different nanoparticles commonly used in cosmetics and medicine coatings. *Cell Biosci.* **19**, (2011).

149. Liu, Z. J.W. Fluhr, Z. J. W.; Song, S. P.; Z. Sun, Z.; Wang, H.; Shi, Y. J.; Elias, P. M.; Man, M. Q. Sun-Induced Changes in Stratum Corneum Function Are Gender and Dose Dependent in a Chinese Population. *Ski. Pharmacol Physiol.* **23**, 313–319 (2010).
150. McNeil, S. T. S. E. Nanotechnology Safety Concerns Revisited. *Toxicol. Sci.* **101**, 4–21 (2008).
151. Suh WH, Suslick KS, Stucky GD, S. Y. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience. *Prog Neurobiol* **87**, 133 (2009).
152. Maronpot, R. Best Wishes to Our Departing Editor-in-Chief. *Toxicol. Pathol.* **30**, 1–1 (2002).
153. Nazarenko, Y., Zhen, H., Han, T., Liyo, P. J. & Mainelis, G. Potential for inhalation exposure to engineered nanoparticles from nanotechnology-based cosmetic powders. *Environ. Health Perspect.* **120**, 885–92 (2012).
154. Nohynek, G. J., Lademann, J., Ribaud, C., and Roberts, M. S. Grey Goo on the Skin? Nanotechnology, Cosmetic and Sunscreen Safety. *Crit. Rev. Toxicol.* **37**, 251–277 (2007).
155. Boisseau, P. & Loubaton, B. Nanomedicine, nanotechnology in medicine. *Comptes Rendus Phys.* **12**, 620–636 (2011).
156. European Comission. Towards a European Strategy for Nanotechnology. <http://www.cordis.lu/nanotechnology/actionplan.htm> (2004).

Glossário

Anfifílico ou Anfipático: moléculas, como detergentes ou humectantes, que contém grupos com propriedades caracteristicamente distintas, por exemplo, propriedades hidrofílicas assim como hidrofóbicas.

Biocompatível: capacidade relativa de um material de interagir favoravelmente com um sistema biológico.

Biodegradável: substância que pode ser quimicamente degradada ou decomposta por factores naturais.

Biodisponibilidade: disponibilidade fisiológica de uma determinada quantidade de um medicamento, conforme diferenciado de sua potência química; a proporção da dose administrada que é absorvida para a corrente sanguínea.

Biomarcador: Marcador biológico; em geral uma substância utilizada como um indicador de um estado biológico. É uma característica que é objectivamente medida e avaliada como um indicador de processos biológicos normais, processos patogénicos ou respostas farmacológicas a uma intervenção terapêutica.

Edema: acumulação de fluidos na matriz extracelular ou cavidades corporais.

Efectividade: Medida sucesso de uma técnica de diagnóstico ou terapêutica quando realizada num ambiente clínico médio.

Eficácia: O quanto uma intervenção, procedimento, esquema ou serviço específico produz um resultado benéfico em condições ideais.

Eritema: vermelhidão devido à dilatação capilar.

Fotoenvelhecimento: lesão causada por anos de exposição ao sol com a formação de rugas da pele.

Fotodegradação: degradação provocada por luz solar.

Fotoimunossupressão: supressão do sistema imunitário induzida pela exposição à luz solar.

Fotossensibilidade: sensibilidade anormal à luz.

Hidrofílico: Polar; que se refere à propriedade de atrair moléculas de água ou de associar-se a elas; tendência a dissolver-se na água.

Hidrofóbico: Não-polar; que carece de afinidade por moléculas de água; que tende a não se dissolver na água.

Higroscopia: substância capaz de reter facilmente a humidade atmosférica.

Homeostase: Estado de equilíbrio no corpo no que concerne a diversas funções e à composição química dos líquidos e tecidos.

***In vitro*:** em ambiente artificial, referindo-se a um processo ou reacção que ocorre nesse ambiente, como exemplo, num tubo de ensaio ou meio de cultura.

***In vivo*:** no organismo vivo, referindo-se a um processo ou reacção que ocorre em seres vivos.

Lipofílico: que se refere à propriedade de ser capaz de se dissolver em/ou absorver lípidos dos líquidos e tecidos.

Nanoproduto: tecnologia, de escala nanométrica, desenvolvida para aplicação clínica. Inclui nanomedicamentos, agentes de imagens e/ou dispositivos médicos.

Necrose: morte patológica de uma ou mais células ou parte de um tecido ou órgão, em consequência de lesão irreversível.

Anexo I

CAPÍTULO VI
INFORMAÇÃO AO CONSUMIDOR

Artigo 19.º

Rotulagem

1. Sem prejuízo das demais disposições do presente artigo, os produtos cosméticos só podem ser disponibilizados no mercado se o seu recipiente e a sua embalagem ostentarem em caracteres indeléveis, facilmente legíveis e visíveis, as seguintes informações:

- a) O nome ou a firma e o endereço da pessoa responsável. Essas informações podem ser abreviadas na medida em que a abreviatura permita identificar essa pessoa e o seu endereço. Se forem indicados vários endereços, deve ser evidenciado aquele em que a pessoa responsável faculta um acesso fácil ao ficheiro de informações sobre o produto. Deve ser indicado o país de origem dos produtos cosméticos importados;
- b) O conteúdo nominal no momento do acondicionamento, indicado em peso ou em volume, excepto para as embalagens que contenham menos de 5 g ou menos de 5 ml, para as amostras gratuitas e para as doses individuais; no que respeita às pré-embalagens geralmente comercializadas por conjunto de unidades e para as quais a indicação do peso ou do volume não seja relevante, o conteúdo pode não ser indicado, desde que o número de unidades seja referido na embalagem. Esta informação não é necessária se o número de unidades for fácil de determinar do exterior ou se o produto só for comercializado habitualmente por unidade;
- c) A data até à qual o produto cosmético, armazenado em condições adequadas, continua a desempenhar a sua função inicial e, em especial, se mantém conforme com o disposto no artigo 3.º («data de durabilidade mínima»).

A própria data ou a indicação do sítio onde figura na embalagem é precedida do símbolo constante do ponto 3 do anexo VII ou da expressão: «A utilizar de preferência antes do final de...».

A data de durabilidade mínima deve ser claramente mencionada e ser composta pelo mês e o ano ou pelo dia, o mês e o ano, por esta ordem. Se necessário, essas indicações são completadas pela indicação das condições cuja observância permite assegurar a durabilidade indicada.

Não é obrigatória a indicação da data de durabilidade mínima nos produtos cosméticos cuja durabilidade mínima exceda 30 meses. Estes produtos devem indicar o período durante o qual o produto cosmético é seguro após a abertura e pode ser utilizado sem causar danos ao consumidor. Esta informação é indicada, excepto se o conceito de durabilidade após a abertura não for relevante, pelo símbolo constante do ponto 2 do anexo VII, seguido do período de utilização (em meses e/ou anos);

- d) As precauções especiais de utilização, pelo menos as indicadas nos anexos III a VI, e eventuais indicações sobre cuidados especiais a tomar em relação aos produtos cosméticos para utilização profissional;
- e) O número de lote de fabrico ou a referência que permita identificar o produto cosmético. Em caso de impossibilidade prática devido às dimensões reduzidas dos produtos cosméticos, esta informação pode figurar apenas na embalagem;
- f) A função do produto cosmético, salvo se esta decorrer claramente da respectiva apresentação;
- g) Uma lista de ingredientes. Esta informação pode figurar apenas na embalagem. A lista deve ser precedida do termo «ingredientes».

Para efeitos do presente artigo, um «ingrediente» significa qualquer substância ou mistura utilizadas intencionalmente durante o processo de fabrico do produto cosmético. No entanto, não são considerados ingredientes:

- i) as impurezas existentes nas matérias-primas utilizadas,
- ii) as substâncias técnicas subsidiárias usadas na mistura mas não presentes no produto final.

Os compostos odoríficos e aromáticos e as respectivas matérias-primas são referidos pelos termos «parfum» ou «aroma». Além disso, a presença de substâncias cuja menção seja obrigatória ao abrigo da coluna «outras» do anexo III é indicada na lista de ingredientes para além dos termos «parfum» ou «aroma».

A lista de ingredientes deve ser estabelecida por ordem decrescente do peso dos ingredientes no momento da sua incorporação no produto cosmético. Os ingredientes cuja concentração seja inferior a 1 % podem ser mencionados, sem ordem especial, depois daqueles cuja concentração seja superior a 1 %.

Todos os ingredientes contidos sob a forma de nanomateriais devem ser claramente indicados na lista de ingredientes. A palavra «nano» entre parêntesis deve figurar a seguir aos nomes destes ingredientes.

Os corantes, com excepção dos corantes destinados à coloração capilar, podem ser mencionados, sem ordem especial, depois dos outros ingredientes cosméticos. No que se refere aos produtos cosméticos decorativos comercializados em diversos tons, podem ser mencionados todos os corantes utilizados nessa gama, com excepção dos corantes utilizados em coloração capilar, na condição de se acrescentarem os termos «pode conter» ou o símbolo «+/-». Se for esse o caso, é usada a nomenclatura CI (Colour Index).

2. Sempre que, por motivos de ordem prática, não seja possível incluir na rotulagem as informações referidas nas alíneas d) e g) do n.º 1 nos termos aí previstos, aplica-se o seguinte:

- essas informações devem figurar num folheto informativo, no rótulo, numa cinta, num dístico ou num cartão incluídos ou que acompanhem o produto;
- salvo impossibilidade, essas informações devem ser referidas através de indicações abreviadas ou do símbolo constante do ponto 1 do anexo VII, que devem constar do recipiente ou da embalagem, no que se refere às informações referidas na alínea d) do n.º 1, e da embalagem, no que se refere às informações referidas na alínea g) do n.º 1.

3. No caso dos sabonetes, das pérolas para banho e de outros produtos de pequena dimensão, sempre que não seja possível, por motivos de ordem prática, incluir as indicações referidas na alínea g) do n.º 1 no rótulo, numa cinta, num dístico ou num cartão ou num folheto informativo incluído, essas indicações devem figurar num letreiro junto do expositor onde o produto se encontra à venda.